

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

N°

497

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Victor-Emile-Marie BOUTHILLIER

Né le 5 Décembre 1891, à Niort (Deux-Sèvres)

LE DÉBIT CARDIAQUE

Sa Mesure. par

LA MÉTHODE A L'IODURE D'ÉTHYLE

Étude expérimentale et critique

Président : M. Léon BINET, Professeur

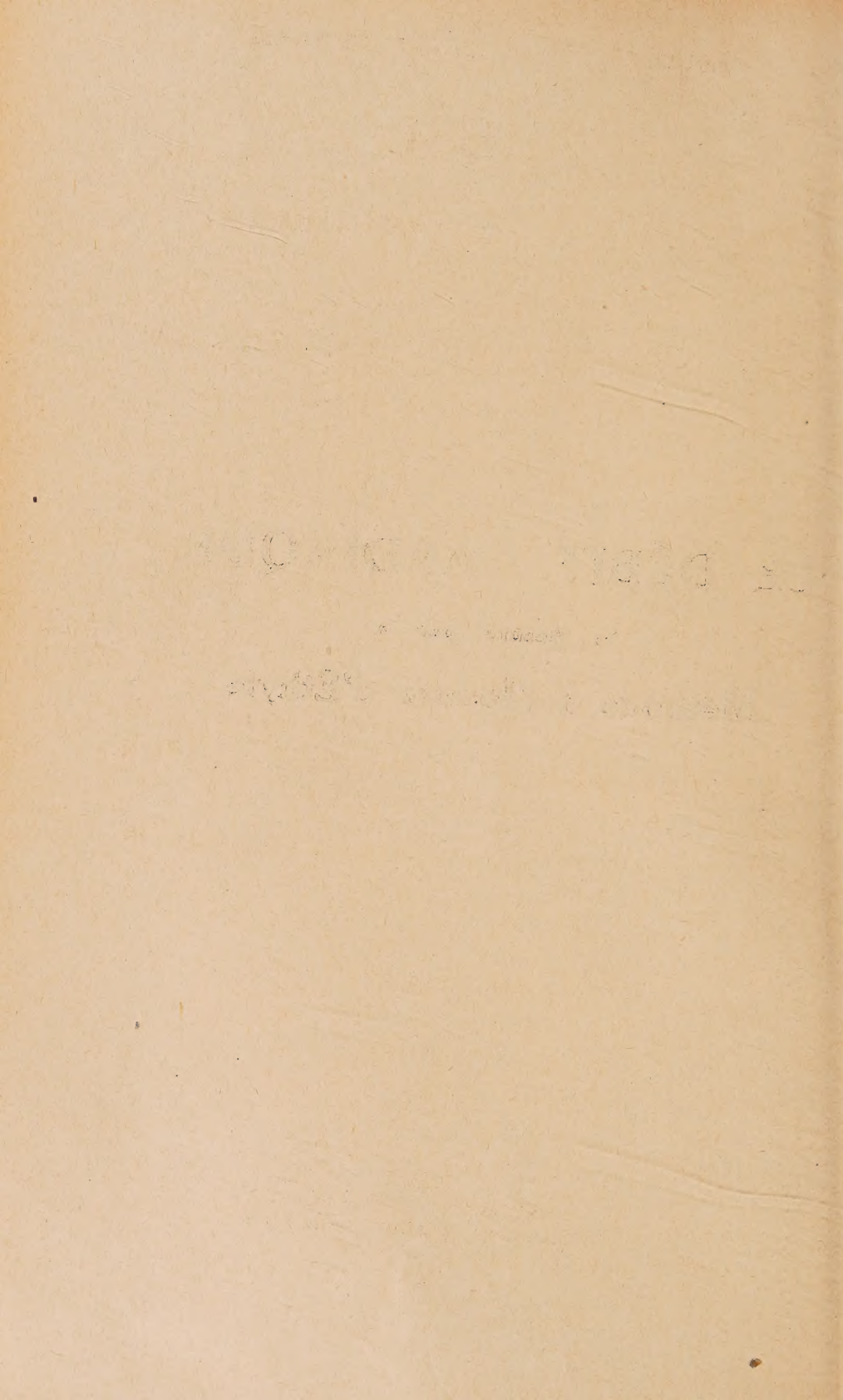
PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1932

LE DÉBIT CARDIAQUE

Sa Mesure, par la

Méthode à l'Iodure d'Éthyle



THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Victor-Emile-Marie BOUTHILLIER

Né le 5 Décembre 1891, à Niort (Deux-Sèvres)

LE DÉBIT CARDIAQUE

Sa Mesure. par

LA MÉTHODE A L'IODURE D'ÉTHYLE

Étude expérimentale et critique

Président : M. Léon BINET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1932

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SÉRGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANI.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BENARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Pathologie médicale.....	BRULE.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAIN.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie	HOVELACQUE.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Chimie biologique	SANNIE.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	GUENIOT.
Anatomie pathologique.....	LEQUEUX.
Parasitologie	LEROUX.
Histologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	RETTNER.
	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DEBRÉ.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE MAÎTRE ET AMI

M. le Professeur Léon BINET

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE.
MÉDECIN DES HÔPITAUX

*Qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse;*

*Dont les travaux nous ont révélé les méthodes
modernes de mesure du débit
cardiaque et dont la bienveillance nous
a été si précieuse au cours d'une longue
expérimentation.*

A M. le Docteur Emile ROUX

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
GRAND CROIX DE LA LÉGION D'HONNEUR

En témoignage d'admiration et de reconnaissance.

A M. le Professeur Henri ROGER

DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN HONORAIRE DE L'HÔTEL-DIEU
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui a bien voulu nous accueillir au
Laboratoire de Physiologie et dont
la haute figure ne saurait être oubliée
de ceux qui ont pu quelque jour
bénéficier de son enseignement.*

A NOTRE MAITRE

M. le Docteur Charles LAUBRY

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS

*Qui nous a montré tout l'attrait des
études de cardiologie.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

M. le Docteur A. DEMOULIN.
M. le Docteur H. TRIBOULET.
M. le Docteur E. RIST.
M. le Docteur A. FLORAND.

Stage :

M. le Docteur L. DEVRAIGNE.

Internat provisoire :

M. le Professeur Fernand WIDAL.
M. le Professeur Auguste BROCA.

A MM. les Professeurs Agrégés M. BRULE, J. GATEL-
LIER; MM. les Docteurs P. WEISSENBAACH, A. MAURER,
R. BENARD, L. HOUDARD.

MEIS ET AMICIS

En abordant l'étude d'une méthode d'exploration, méthode que nous croyons appelée, dans le domaine qui lui est propre, aux plus fécondes applications, nous souhaitons ne pas oublier quelles sont à la fois l'importance et la faiblesse de toutes les méthodes de ce genre.

Presque tous les progrès réalisés au cours des cent dernières années en clinique médicale reposent sur la découverte ou le perfectionnement d'un procédé d'exploration. De l'auscultation médiate à la mesure de l'indice d'équilibre acido-basique des humeurs, en passant par la méthode graphique, l'étude des réflexes, la radiographie, d'innombrables procédés d'investigation ont enrichi à un tel point nos connaissances qu'il est difficile à une intelligence d'embrasser aujourd'hui l'ensemble des faits qu'elles ont apportés.

Les faits ainsi recueillis sont désormais la matière même avec laquelle nous pensons le corps humain. Matière de plus en plus abondante, plus riche et plus solide. C'est la substance des sciences médicales modernes. Voilà la force.

Et voici la faiblesse. Une méthode d'exploration ne poursuit directement qu'une chose : des faits ; des indices à interpréter. Or, si solide qu'il puisse être, un fait en lui-même n'est rien, ou peu de chose. Dix, cent faits resteront inutilisables si nous ne les comprenons pas. L'art de les comprendre, c'est celui de les grouper en hiérarchies intelligibles, d'unifier leur chaos. Quels dangers ne court-on pas en pratiquant une telle opération ?

Il y a dans DESCARTES un bien curieux chapitre de physiologie circulatoire :

« Après cela, je n'ai besoin de dire autre chose pour expliquer le mouvement du cœur, sinon que, lorsque ses concavi-

tés (1) ne sont pas pleines de sang, il y en coule nécessairement de la veine cave dans la droite et de l'artère veineuse (2) dans la gauche, d'autant que ces deux vaisseaux en sont toujours pleins, et que leurs ouvertures, qui regardent vers le cœur, ne peuvent alors être bouchées ; que sitôt qu'il est entré ainsi deux gouttes de sang, une en chacune de ses concavités, ces gouttes, qui ne peuvent être que fort grosses, à cause que les ouvertures par où elles entrent sont fort larges et les vaisseaux d'où elles viennent fort pleins de sang, se raréfient et se dilatent, à cause de la chaleur qu'elles y trouvent ; au moyen de quoi, faisant enfler tout le cœur, elles poussent et ferment les cinq petites portes qui sont aux entrées des deux vaisseaux d'où elles viennent, empêchant ainsi qu'il ne descende davantage de sang dans le cœur ; et continuant à se raréfier de plus en plus, elles poussent et ouvrent les six autres petites portes qui sont aux entrées des deux autres vaisseaux par où elles sortent, faisant enfler par ce moyen toutes les branches de la veine artérielle (3) et de la grande artère (4), quasi au même instant que le cœur ; lequel incontinent se désenfle, comme font aussi ces artères, à cause que le sang qui y est entré se refroidit ; et leurs six petites portes se referment et les cinq de la veine cave et de l'artère veineuse se rouvrent et donnent passage à deux autres gouttes de sang qui font derechef enfler le cœur et les artères, tout de même que les précédentes.

Au reste, afin que ceux qui ne connaissent pas la force des démonstrations mathématiques et ne sont pas accoutumés à distinguer les vraies raisons des vraisemblables ne se hasardent pas de nier ceci sans l'examiner, je vais les avertir que ce mouvement que je viens d'expliquer suit aussi nécessairement de la seule disposition des organes qu'on peut voir à l'œil dans le cœur, et de la chaleur qu'on y peut sentir avec les

(1) Les ventricules.

(2) L'oreillette gauche.

(3) L'artère pulmonaire.

(4) L'aorte.

doigts, et de la nature du sang qu'on peut connaître par expérience, que fait celui d'une horloge, de la force, de la situation et de la figure de ses contrepoids et de ses roues. »

Lorsqu'il publiait le Discours de la Méthode, en 1637, DESCARTES venait assurément de lire HARVEY, dont l'ouvrage avait paru à Francfort en 1628. Il savait que le sang circule. Il savait que la chaleur dilate les liquides. Mais il ignorait la contraction cardiaque : en regardant battre le cœur d'un chien, il a été illuminé par ce qu'il croyait être une évidence : le sang pénétrant dans le cœur s'y dilatait, parce qu'il s'y réchauffait.

Médecins du vingtième siècle, qui croyons être très savants, combien de fois par jour sommes-nous DESCARTES devant le cœur de son chien ?

Comprendre, c'est expliquer un phénomène par un autre phénomène ; mais on ne peut faire entrer dans le jeu que les phénomènes connus. Si nous les possédions tous, peut-être parviendrions-nous toujours à reconstituer le puzzle. Par malheur, ce cas ne se présente jamais. Notre jeu de faits n'est jamais complet. Il n'y en a qu'une minime fraction sur la table : tout le reste est encore dans l'ombre. Dès lors, chaque notion nouvelle, nous donne selon la chance une occasion de faire œuvre utile ou une occasion de nous tromper.

Avouons-le, toutes nos interprétations scientifiques sont des conceptions d'attente. Les faits expérimentaux ne peuvent être autre chose que les moellons de demeures provisoires.

Au clinicien pourtant s'offre la réalité vivante tout entière, l'intelligible et le mystère. La sagesse traditionnelle et le génie de chacun s'efforcent de combler l'intervalle.

D'un corps vivant, nous ne savons, de science, que ce que nous apprennent nos procédés d'exploration. C'est beaucoup et c'est très peu. Le reste est philosophie, soit, ou encore : art,

intuition. Mais le vrai clinicien, savant, artiste et philosophe. médecin avec tout son être, conclut souvent au-delà de ce qu'il sait ; il a raison.

INTRODUCTION

Précisons la signification de notre vocabulaire :

Par *Débit cardiaque* on entend le volumè de sang lancé par minute dans la circulation par le ventricule gauche. C'est donc en réalité la moitié du débit total du cœur, mais c'est bien le débit circulatoire, puisque les deux circulations se font suite et ne représentent qu'un seul circuit sur lequel s'interposent deux cœurs.

Par *Ondée cardiaque*, ou débit systolique, ou débit de contraction, on entend le volume de sang lancé dans la circulation à chaque battement, par chaque ventricule. On peut distinguer une ondée droite et une ondée gauche, qui sont égales dans les conditions normales.

Rappelons, d'autre part, quelques-unes des lois physiques qui président aux échanges gazeux dans l'organisme.

1° — « Les gaz qui n'ont pas de forme définie comme les solides, ni de volume déterminé comme les liquides, occupent instantanément tout l'espace qui leur est dévolu. Cette force d'expansion qui leur permet d'exercer une pression uniforme dans toutes les directions, est appelée la tension gazeuse. Plus le nombre des molécules d'un gaz est considérable dans un volume donné, plus grande est sa tension [122].

Il s'ensuit que la tension d'une certaine masse d'un gaz est inversement proportionnelle au volume qu'occupe cette masse (*loi de Mariotte*).

2° — « Lorsque plusieurs gaz sont mélangés, la pression de chacun de ces gaz varie en proportion directe du nombre de molécules de ce gaz existant dans le mélange. C'est ce qu'on appelle la pression partielle de ce Gaz (*Bunzen*). La pression de l'air atmosphérique au niveau de la mer est à 760 mm Hg. Cet air atmosphérique contient 20,93 pour 100 d'oxygène. La pression partielle de l'oxygène sera donc de $\frac{20,93 \times 760}{100} = 160$ millimètres ».

3° — « Paul Bert en 1878 a montré que, dans le corps humain, l'action de gaz comme l'oxygène et l'acide carbonique ne dépend pas de leur pourcentage, mais de leur tension partielle ».

4° — Supposons une enceinte close contenant une atmosphère gazeuse quelconque. Admettons-y une certaine quantité d'un liquide tenant en *solution* certains gaz, semblables à, ou différents de ceux qui composent l'atmosphère considérée. Des échanges gazeux vont se produire entre le liquide et l'atmosphère qui le surmonte. Quand ces échanges cessent, quand « l'équilibre gazeux » s'est établi, chacun des gaz en expérience présente dans l'atmosphère considérée une certaine tension partielle, et l'on peut la mesurer par des méthodes appropriées. La tension partielle d'un gaz dans l'atmosphère surmontant un liquide, l'équilibre une fois établi, mesure par définition la tension partielle de ce gaz dans le liquide.

5° — Lorsqu'un gaz est en contact avec un liquide qui le dissout, à une température donnée, il existe un rapport constant α entre le volume du gaz dissous, mesuré à la pression partielle du gaz au-dessus du liquide et le volume v . du dissolvant. α est le *coefficient de solubilité* du gaz dans le liquide à la température considérée. Telle est la *loi de Henry* qu'on peut encore exprimer :

La température étant constante, un liquide dissout toujours

une même fraction de son volume d' un gaz, quelle que soit la pression extérieure de ce gaz, le volume dissous étant rapporté à la pression partielle de ce gaz au-dessus du liquide.

Il s'ensuit que les poids d'un même gaz dissous dans un liquide sont directement proportionnels aux pressions partielles de ce gaz.

Quand la pression est réduite à zéro par le vide, le liquide ne contient plus de gaz en solution.

6° — Plus la température est élevée, plus le coefficient de solubilité d'un gaz diminue. Au moment de l'ébullition, le liquide n'absorbe plus aucun gaz.

7° — Quand plusieurs gaz sont en présence d'un même liquide, ils s'y dissolvent chacun pour leur compte suivant leur coefficient de solubilité et leur pression partielle.

8° — On a coutume de désigner sous le nom de *coefficient de répartition* d'un gaz entre deux milieux en présence à une température donnée, le rapport des concentrations de ce gaz entre les deux milieux, l'équilibre une fois établi. Si, dans un système clos contenant de l'air et de l'eau on introduit de la vapeur d'iodure d'éthyle et que l'équilibre une fois atteint, la concentration de ce gaz dans l'eau est 2 % mesurée à la pression de l'atmosphère au-dessus du liquide, alors que la concentration dans cette atmosphère est 1 %, on dit que le coefficient de répartition air-eau de l'iodure d'éthyle est $K=2$.

PREMIERE PARTIE

ÉVOLUTION DES MÉTHODES DE MESURE DU DÉBIT CARDIAQUE

Alors que le Débit Cardiaque a été fort peu étudié en France, il a fait, dans ces dernières années, l'objet d'un nombre considérable de travaux à l'étranger.

Nous donnons à la fin de la présente étude l'énumération bibliographique de ceux dont nous avons eu connaissance ; elle est certainement incomplète. Nous ne limitons pas cette bibliographie à la méthode par l'iodure d'éthyle, nous y comprenons même quelques travaux sur les points de physiologie directement connexes. Il n'en est pas moins vrai que cette simple énumération vise environ 600 articles ou mémoires, dont certains sont considérables. Un historique de la question destiné aux lecteurs de langue française devrait donc, pour être complet, présenter un grand ampleur.

Une telle revue serait fort utile ; elle pourrait prendre pour bases la Revue générale que Y. HENDERSON a consacrée au Débit Cardiaque en 1923 dans les *Physiological Reviews* sous le titre « Volume changes of the Heart » et celle de F. KISCH et H. SCHWARTZ dans *l'Ergebnisse des Inneren Medizin und Kinderheilkunde* en 1925 sous le titre « Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung ».

Nous ne pourrions ici que marquer brièvement les principales étapes parcourues, au cours des études sur l'animal

d'une part, chez l'homme d'autre part, en donnant une sorte de sommaire des travaux de technique qui marquent chaque étape.

ETUDES SUR L'ANIMAL

Le Temps de Circulation. — Il semble que la première mesure physiologique d'où l'on ait tiré une valeur de l'ondée cardiaque soit celle du temps que met le sang à compléter un tour circulatoire. La plupart des travaux sur ce point sont anciens et aujourd'hui classiques.

E. HERING en 1829 [316] injecte du ferrocyanure de potassium dans une jugulaire et note le temps nécessaire pour qu'il apparaisse dans la jugulaire opposée. A. W. VOLKMAN en 1850 [635] perfectionnant cette méthode, en induit une valeur de l'ondée qu'il estime être proportionnelle au poids du corps et égale à 2,5 cc. par kilogramme en moyenne. En 1857 LUDWIG apporte son stromuhr [440].

VIERORDT l'utilisant en 1858 [633] chez différents mammifères, estime que la circulation dure autant que 26 ou 28 battements cardiaques. Ces travaux sont rapportés par E. J. MAREY [458] et relevés dans nos traités [317-211].

G. N. STEWART en 1894, puis en 1897, en 1911 et 1921, modernise ces techniques en injectant dans une veine une solution de chlorure de sodium dont l'apparition dans une artère est indiquée par un signal électrique que déclenche le changement de la conductibilité sanguine. Il cherche d'autre part à mesurer l'ondée en injectant dans le cœur une substance facile à doser.

Mesure du débit sur une circulation simplifiée. — STOLNIKOW en 1886 place un compteur sur une circulation artérielle réduite à la seule axillaire. Il trouve une ondée-kilog de 0,64 cc; valeurs extrêmes 0,34 à 1,6.

Mesures du débit sur l'aorte. — H. DOGIEL en 1867 [140] place un stromuhr sur l'aorte, mais il estime que le shock opératoire est si considérable qu'il est difficile de tenir compte des résultats obtenus.

En 1891, R. TIGERSTEDT reprend cette étude sur le lapin [614]. Ses expériences, rassemblées et complétées en 1903 et 1905 [616-617] sont conduites avec un soin et une habileté remarquables; mais le shock opératoire demeure tel que les chiffres trouvés pour l'ondée-kilog sont de l'ordre de 0,42 cc. Ils correspondent à un débit si faible que le cours normal du sang ne serait pas suffisant pour porter aux tissus tout l'oxygène effectivement absorbé : il devient nécessaire d'émettre l'hypothèse qu'il se produit dans le poumon même une combustion considérable. Hypothèse d'ailleurs soutenue par C. BOHR et V. HENRIQUES en 1897 [57] et encore discutée par A. PUTTER en 1911 [532].

On a calculé que les résultats obtenus par C. et R. TIGERSTEDT, étendus à l'homme, donneraient un débit systolique moyen de 60 cc. [211].

En 1907, H. ELVING et G. V. WENDT [152] chez le lapin placent un compteur sur l'aorte thoracique et sur l'aorte abdominale.

H. BARCROFT, tout récemment, en 1931 [14] plaçait un stromuhr sur l'aorte de chiens de 10 kgs pour étudier l'influence sur le débit circulatoire de l'occlusion de l'aorte thoracique ou des veines caves.

Pléthysmographie cardiaque. — *Cœur entier.* — De nombreux auteurs ont employé cette méthode. Citons FICK en 1869, FRANÇOIS-FRANCK [191]; J. E. JOHANSSON et R. TIGERSTEDT en 1889 [341]; ROY et ADAMI en 1889 et 1892 [550]; DAWSON et GORHAM en 1908 [131]; P. TRENDELEBURG en 1915 [622].

Ventricules seuls. — Pour éviter l'interférence entre les phénomènes auriculaires et ventriculaires, il est plus instructif

de n'enfermer dans la chambre pléthysmographique que les ventricules seuls.

C'est ce que fait Y. HENDERSON en 1906, au cours d'un remarquable travail [271] dont nous avons rapporté les éléments essentiels [69]. Il établit la « courbe de volume » des ventricules et pose cette loi qu'elle est uniforme quel que soit le rythme, pour une pression veineuse donnée. A sa suite, de nombreux chercheurs employant des techniques analogues apportent un grand nombre de résultats expérimentaux : C. J. STRAUB de 1910 à 1917 [597-599]. L. J. de HEER en 1912 [266]; C. SOCIN en 1914 [571]; P. W. SCHRAM en 1915 [564]; J. A. E. EYSTER et E. C. SWARTHOUT en 1920 [179].

Cœur isolé. — Cette importante méthode a permis d'analyser les réponses du cœur à de nombreux facteurs du débit. Il faut citer parmi beaucoup d'autres, les expériences de E. J. MAREY [458] de Y. HENDERSON et A. L. PRINCE [309] de E. H. STARLING puis de E. PESERICO en 1928 [515].

Préparation cœur-poumons. — Mais c'est sans doute à la préparation cœur-poumons que E. H. STARLING et ses collaborateurs C. L. EVANS [165]; F. P. KNOWLTON [367]; MARKWALDER [455]; M. B. VISSCHER [578]; S. W. PATTERSON [509] etc. doivent d'avoir accumulé, de 1884 à 1927, les résultats les plus remarquables; dont la série n'est pas close. Parmi les propositions apportées par cet école, notons : l'ondée est peu affectée par les variations de la pression artérielle, le cœur débite un volume aussi grand contre une forte que contre une faible pression; l'ondée ventriculaire dépend de la pression sous laquelle le sang est fourni au cœur droit; à la pression veineuse normale (5 à 7 cm. d'eau) l'ondée-kilog avoisine 0.5 cc.

Le principe de Fick et les méthodes qui en dérivent. — Si toutes les techniques précédentes sont intéressantes par

leurs *résultats relatifs* et apportent des faits importants touchant les conditions du débit, ses variations, sa régulation, elles ont toutes l'inconvénient de s'écarter largement des conditions normales. Ou elles portent sur « des fragments de grenouille et autres animaux » (Y. HENDERSON) ou elles comportent un tel shock que leurs résultats absolus sont sujets à caution. Elles n'ouvrent la voie à aucune application chez l'homme.

A. FICK en 1871, puis en 1886 [182] a proposé d'aborder le problème sous un angle tout différent.

L'acide carbonique qui a été expiré en une minute a été abandonné par le sang qui a traversé le poumon en une minute. Si l'on mesure cette élimination et si l'on sait d'autre part combien d'acide carbonique a abandonné *chaque litre* de sang traversant le poumon, il suffit de diviser la première valeur par la seconde pour connaître le nombre de litres de sang ayant traversé le poumon dans la minute, c'est-à-dire le débit du cœur droit : le débit cardiaque.

CO² expiré en 1 minute = CO² éliminé par chaque litre de sang traversant le poumon × Débit sanguin en litres-minute.

$$D = \frac{\text{CO}_2 \text{ éliminé par litre de sang.}}{\text{CO}_2 \text{ expiré par minute.}}$$

L'acide carbonique éliminé par chaque litre de sang au cours de la traversée pulmonaire n'est autre que la différence entre la concentration millésimale de CO² dans le sang arrivant au poumon (artère pulmonaire = sang veineux *mêlé*) et la concentration dans le sang quittant le poumon (veines pulmonaires = sang artériel).

Il suffit donc de connaître 1° — la teneur en acide carbonique du sang artériel, 2° — celle du sang veineux mêlé, 3° — l'élimination respiratoire en acide carbonique, pour calculer le débit cardiaque. Un raisonnement symétrique est valable pour l'oxygène.

Tel est le *principe de Fick*, d'où dérivent toutes les méthodes modernes pour mesurer le débit cardiaque chez l'animal et chez l'homme.

Si S. WOLFBURG en 1871 [656] et M. NUSSBAUM en 1873 [501] semblent s'être inspirés de cette idée, c'est en France à GREHANT et QUINQUAUD que revient le mérite d'avoir les premiers appliqué ce principe, en 1886 [221]. Ils recueillaient le sang artériel par ponction de la carotide et le sang veineux au moyen d'une sonde introduite dans le ventricule droit. Les gaz étaient extraits dans le vide. Sur des chiens de 7 à 18 kgs, ils mesurèrent des débits de 591 à 2.614 cc. par minute.

Le premier travail important en cette matière fût publié en 1898, par ZUNTZ et HAGEMAN [667], à propos de leur étude sur le métabolisme du cheval pendant le repos et le travail. Ils pratiquaient une ponction artérielle et le sondage du cœur droit par la jugulaire. L'ondée-kilog était au repos de 7,29 cc. pour une consommation d'oxygène de 2080 cc. et une différence de 7,44 % entre l'oxygène artériel et veineux. Pour un travail modéré élevant la consommation d'oxygène à 5007 cc. l'ondée-kilog passait à 9,64 cc. avec une différence d'oxygène de 9,34 %. Mais dans un cas de travail intense, le chiffre mesuré pour l'ondée-kilog fût de 10 cc., chiffre énorme qui conduit à supposer quelque erreur matérielle.

A mesure que les techniques des gaz du sang allaient se perfectionnant, les travaux à la fois se multipliaient et se précisaient. Citons par exemple ceux de J. BARCROFT, A. E. BOYCOTT, J. S. DUNN et PETERS en 1920 [20] (chez la chèvre) Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD en 1923 [278], ceux de T. R. HARRISON publiés de 1924 à 1928 avec divers collaborateurs (A. BLALOCK, W. DOCK et E. HOLMAN) sur le débit cardiaque du chien dans l'anoxémie, l'anémie, l'hémorragie, les fistules artério-veineuses ; de F. KISCH en 1926 sur l'influence des modifications de la ventilation [364] ; de V. TAPPAN et

E. H. TORREY en 1926 sur l'influence du rythme [603]; de H. J. STEWART, J. H. CRAWFORD et A. B. HASTINGS sur l'influence des rythmes rapides, réguliers et irréguliers [591]; de H. B. BRADBURN et A. BLALOCK en 1929 sur les relations du débit central avec la circulation périphérique [72]; de J. M. KINSMAN, J. W. MOORE et W. F. HAMILTON en 1929 comparant la méthode de Fick et la méthode des injections [360].

La plupart de ces expériences ont été pratiquées sur le chien et font ressortir une oncée-kilog relativement élevée, de près de 2 cc., ce qui correspond, avec un rythme dépassant 100 à un faible coefficient d'utilisation de l'oxygène.

Chez la chèvre J. BARCROFT [20] met au contraire en évidence un coefficient d'utilisation plus élevé, avec un débit relatif plus faible au repos.

Y. HENDERSON [294] en conclut qu'un coefficient d'utilisation faible au repos est une caractéristique des animaux vigoureux (au nombre desquels il faut comprendre l'homme) et qu'elle leur assure une grande réserve de puissance.

ÉTUDES CHEZ L'HOMME

Méthodes indirectes de recherche

Calcul à partir du volume des cavités in vitro. — Ce volume a été estimé par pesée ou par injection. Mais il varie avec la pression sous laquelle se fait la réplétion. D'autre part le cœur vivant ne se remplit ni ne se vide complètement à chaque battement (cf. K. Kiessel 1923) [358]. On ne peut donc obtenir ainsi que des indications très approximatives.

Calcul à partir de la pression et du rythme. — De nombreuses formules ont été proposées, qui visent généralement à établir un coefficient de travail, où d'assez nombreux facteurs ont pu être introduits. Il faut citer : J. ERLANGER et D.

R. HOOKER en 1904 [162]; J. STRASBURGER en 1905 [595]; O. JOSUE en 1908 [343]; T. FURST et F. SOETBEER en 1907 [205]; DAWSON en 1905 et 1908 [130-131]; L. N. KATZ et H. S. FEIL en 1923 [346]; O. FRANK en 1926 et 1930 [192], analysé par J. BRETEY [75]; G. LILJESTRAND et E. ZANDER en 1928 [426]; P. BROEMSER et O. RANKE en 1930 [78].

Il semble être devenu difficile d'innover dans cette voie. Certains auteurs ont pu contrôler leurs calculs par des mesures directes (LILJESTRAND et ZANDER [426]. De telles formules peuvent rendre de réels services aux cliniciens qui en ont la pratique ; elles ne peuvent prétendre apporter des données physiologiques.

La notion de capacité du sac péricardique présente cet intérêt de fixer l'ordre de grandeur de la plus grande onnée possible.

C. BOHR en 1909 [55] sur le cheval, observe que le volume extrême du péricarde ne permet pas une onnée suffisante pour expliquer la consommation d'oxygène observée. Il conclut à une consommation importante d'oxygène dans le poumon même. N. ZUNTZ en 1912 [666] sur le cheval également, critique les résultats ci-dessus et estime que la capacité péricardique est suffisante pour que l'hypothèse de Bohr ne soit pas nécessaire.

Y. HENDERSON reprend cette étude chez l'homme avec A. L. PRINCE en 1914 [310] et BRAYANT en 1915 [81]. Leurs expériences, que nous avons rapportées précédemment [69] portant sur 12 sujets, conduisent à admettre des valeurs maximales de l'ondée ventriculaire possible oscillant entre 103 et 233 centimètres cubes : moyenne 165 centimètres cubes. Chez les hommes bien développés, les chiffres atteignaient 200 à 230 cc.

La notion de pouls-oxygène est intéressante également. Y. HENDERSON et A. L. PRINCE en 1914 [310] étudient sous ce

nom la quantité d'oxygène absorbée par minute divisée par le rythme du pouls. La mesure de cette quantité peut donc être faite actuellement avec une exactitude certaine. Or, elle est en relation évidente avec le volume de l'ondée cardiaque, dont la détermination chez l'homme est plus sujette à caution : c'est là de quoi limiter le problème, en préciser les termes.

Au repos ou pendant un travail léger, la consommation d'oxygène est proportionnelle au pouls : c'est-à-dire que le pouls-oxygène reste constant entre 2, 5 et 6,5 cc. selon les sujets.

Quand l'exercice augmente, le pouls passant de 80-100 à 130-140, le pouls-oxygène augmente rapidement et atteint un maximum de 11 à 17 centimètres cubes.

Prenons le cas d'un travail intense, où l'oxygène consommé par ondée cardiaque soit de 16 centimètres cubes. Le sang « à 100 pour 100 d'hémoglobine » ne peut fixer plus de 185 centimètres cubes d'oxygène par litre. Posons l'hypothèse d'une ondée de 100 cc. Pleinement oxygénée, cette ondée emportera 18,5 cc. d'oxygène.

Avec un pouls-oxygène à 16 cc. elle n'en rapporterait plus que 2,5 cc. Il semble impossible que le sang puisse pousser au-delà l'abandon de son oxygène aux tissus. Par conséquent, il semble impossible que l'ondée cardiaque, dans l'exercice intense, puisse être inférieure à la valeur de 100 centimètres cubes que nous avons supposée. Encore une valeur aussi faible comporterait-elle un coefficient d'utilisation de 86 %, ce qui n'a, à notre connaissance, jamais été observé.

C'est là une notion qu'il est utile de conserver présente à l'esprit lorsqu'il s'agit d'estimer la valeur d'une méthode de mesure du débit cardiaque sur les chiffres absolus qu'elle fournit.

Les courbes de recul. — Sous l'influence des mouvements de masse de la circulation, le corps subit à chaque battement

cardiaque des impulsions longitudinales. En évitant l'absorption par l'inertie grâce à un dispositif ingénieux, Y. HENDERSON en 1905 [270] enregistra mécaniquement ces déplacements. C. B. HEALD et W. S. TUCKER en 1922 les enregistrèrent électriquement. L'amplitude des mouvements de recul paraît bien être proportionnelle au volume de l'ondée cardiaque, mais il semble impossible d'en tirer des données solides pour l'estimation numérique de l'activité du cœur.

Calculs à partir du temps de circulation. — En 1928, W. F. HAMILTON, J. W. MOORE, J. M. KINSMAN et R. G. SPURLING [247] injectent dans une veine du Mallinckrodt et recueillent chaque seconde des échantillons artériels. Ils obtiennent ainsi une courbe des concentrations mathématiquement définie qui leur sert à calculer les temps de la plus longue et de la plus courte circulation, leur donne une approximation sur le volume de la masse circulante et pourrait servir à calculer le débit cardiaque. En 1930 [249] les mêmes auteurs vérifiant leurs calculs sur des cœurs perfusés, les trouvent exacts avec une approximation de $-1,2$ à $+14,6$ %.

La méthode des injections de G. N. STEWART que nous avons signalé plus haut [585], applicable chez l'homme, permet également de déterminer le temps de circulation.

En 1930, C. LIAN et Mme BARRAS [412] mesurent chez l'homme la vitesse de la circulation par une épreuve à la fluorescéine à laquelle ils demandent sur l'activité circulatoire des données comparatives, mais non des grandeurs absolues.

Mesures directes

Les méthodes de mesure directe du débit cardiaque actuellement appliquées chez l'homme dérivent toutes du principe de FICK et consistent à comparer les gaz du sang veineux et du sang artériel, connaissant les échanges respiratoires de ces gaz.

On s'est adressé successivement à l'oxygène, à l'azote, puis à l'acide carbonique, qui font partie des échanges normaux ; enfin à des gaz étrangers, artificiellement introduits dans le métabolisme respiratoire.

Oxygène. — La première application chez l'homme du principe de FICK fût tentée par LOEWY et V. SCHROTTER en 1905 [436]. Ces auteurs calculaient l'oxygène artériel à partir du taux de l'hémoglobine dans le sang et de sa saturation probable, et l'oxygène veineux en partant de la composition de l'air obtenu par une sonde trachéale venant obturer une bronchë.

Azote. — A. BORNSTEIN de 1911 à 1919 [65 à 67] a poursuivi l'étude d'une méthode purement respiratoire dans laquelle, après avoir lavé le poumon avec l'oxygène, on fait respirer le sujet dans un sac contenant de l'oxygène pur. On mesure alors la vitesse avec laquelle l'azote dissous dans le sang est ajouté à cette atmosphère d'oxygène. Les résultats obtenus ne semblent pas avoir été très satisfaisants, faute sans doute d'une bonne méthode de dosage de l'azote.

Les méthodes à l'acide carbonique

Depuis lors, c'est sur l'acide carbonique qu'on a généralement fait porter les calculs. Le dosage en est plus rapide et plus précis que celui de l'oxygène.

Nous avons exposé ailleurs les principes sur lesquels s'appuient ces méthodes [68-69].

A. BALMES [11] puis J. BRETEY [75] dans leur thèse en ont résumé l'historique. Nous nous contenterons d'indiquer comment se groupent les techniques qui ont été proposées.

Leur formule générale est :

$$D = \frac{\text{CO}_2 \text{ élim. par litre de sang traversant le poumon.}}{\text{CO}_2 \text{ éliminé par minute.}}$$

La mesure de l'élimination pulmonaire de gaz carbonique ne souffre pas de difficulté.

Pour savoir combien chaque litre de sang en perd dans sa traversée pulmonaire, il faut comparer le sang tel qu'il arrive au poumon et le sang tel qu'il en sort.

Le sang arrivant au poumon est celui de l'artère pulmonaire et du ventricule droit : c'est le *sang veineux mêlé*, somme de tous les sangs veineux élémentaires et différent de chacun d'eux.

J. H. MEANS et L. H. NEWBURGH en 1915 [477] ont tenté d'utiliser le sang veineux du bras pour le calcul du débit cardiaque, à l'occasion d'une étude sur la méthode de KROGH et LINDHARD. Une telle technique ne peut être qu'infidèle. H. B. BRADBURN et A. BLALOCK en 1929 [72] employant chez le chien la méthode de FICK stricte, ont montré qu'il n'y avait pas de relation constante entre le débit cardiaque et la différence entre l'oxygène artériel et l'oxygène *veineux périphérique*.

Le sang quittant le poumon, par contre, ne sera pratiquement pas modifié depuis les veines pulmonaires jusqu'aux réseaux capillaires : la ponction de n'importe quelle artère permettra d'en avoir une image fidèle.

Toutes les méthodes, ou techniques proposées pour appliquer chez l'homme le principe de FICK ne sont en réalité que des méthodes ou techniques pour calculer l'acide carbonique du sang artériel ou du sang veineux mêlé.

On peut chez l'homme, pratiquer assez couramment des ponctions artérielles. On a pu de même et nous y reviendrons, pratiquer le sondage de l'oreillette droite ou la ponction du ventricule droit. Mais ce sont là des techniques d'exception.

Si les recherches sur le débit cardiaque, dans ces dernières années, se sont multipliées, c'est parce qu'il était devenu possible de les aborder par des méthodes purement respiratoires permettant de remonter à la richesse en CO_2 du sang artériel ou du sang veineux mêlé, à partir de la composition d'air expiré dans certaines conditions.

Marquons les étapes.

En 1905, J. S. HALDANE et J. G. PRIESTLEY apportent la notion d'*air alvéolaire* sur laquelle nous reviendrons parcequ'elle est essentielle ici. La composition de l'air alvéolaire moyen peut être définie à partir de deux échantillons provenant de deux expirations profondes et rapides, recueillis par la technique qu'ils indiquent. Cet air alvéolaire moyen, est en équilibre gazeux avec le sang artériel; en particulier, la *tension* de l'acide carbonique y est la même que la *tension* de l'acide carbonique dans le sang artériel.

En 1909 J. PLESCH [524], dans son très important mémoire « Etudes d'Hémodynamique », indique une technique permettant d'obtenir, en faisant faire au sujet une série de respirations profondes en milieu clos, dans un sac de caoutchouc, de l'air qui soit en équilibre gazeux avec le sang veineux mêlé. L'atmosphère poumon-sac rendue homogène par le brassage qu'opèrent ces « rebreathings » est une atmosphère confinée. Quand cette atmosphère s'est mise en équilibre avec le sang veineux mêlé qui arrive aux poumons, les échanges gazeux cessent entre ces deux milieux. Le sang veineux traverse alors le poumon sans être modifié et dans un échantillon gazeux prélevé dans le sac à ce moment, les tensions partielles de O_2 et de CO_2 sont celles mêmes du sang veineux mêlé.

Si l'expérience se prolongeait, l'organisme n'en continuant pas moins à consommer de l'oxygène et à produire de l'acide carbonique alors que le sang ne s'artérialise plus, on verrait s'élever progressivement la teneur en CO_2 du sang veineux. Il faut donc terminer la série des rebreathings en un temps

inférieur à la durée d'un tour circulatoire, c'est-à-dire en 15 à 20 secondes.

La méthode de HALDANE-PRIESTLEY permet de connaître la *tension* de CO_2 dans le sang artériel, celle de PLESCH, la *tension* de CO_2 dans le sang veineux mêlé. Il reste à traduire ces tensions en volumes de CO_2 par litre de sang.

Cette traduction n'a été possible dans de bonnes conditions qu'après le travail de J. CHRISTIANSEN C. G. DOUGLAS et J. S. HALDANE en 1914 [97], qui établirent la « courbe de dissociation de l'acide carbonique » dans le sang, en tenant compte de l'interaction de O_2 et CO_2 .

Le sang ne se comporte pas plus vis-à-vis de l'acide carbonique que vis-à-vis de l'oxygène comme un simple solvant ; le rapport entre les pressions et les quantités dissoutes n'est pas constant : il faut, pour l'exprimer, une courbe. En portant sur cette courbe, en abscisses les pressions, on lit en ordonnées les volumes.

Dès lors, tous les éléments essentiels sont rassemblés, et les auteurs ne se distingueront plus que par des techniques de l'*air artériel* ou de l'*air veineux*.

Air artériel. — C'est l'air alvéolaire.

a) Presque tous les auteurs le recueillent par la méthode HALDANE-PRIESTLEY ou quelque variante de celle-ci, dont la fidélité et éprouvée. A. et M. KROGH en 1910 [384] ont confirmé sa valeur dans les cas physiologiques, L. DAUTREBANDE en 1926 [117] dans de nombreux cas pathologiques.

b) D'autres recueillent seulement la partie terminale des expirations normales : ce que le Professeur L. BINET et nous-mêmes avons appelé *air expiré terminal*.

J. LINDHARD en 1911 [427] avait montré que l'on pouvait y être autorisé dans certaines conditions. Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD s'appuyant sur les expériences de cet auteur mirent au point en 1925 un dispositif que nous étudierons.

en détail, pour prélever automatiquement l'air expiré terminal et en dotèrent leur méthode à l'iodure d'éthyle.

Depuis, A. V. BOCK D. B. DHILL et J. H. TALBOTT en 1928 [50] au cours d'une importante étude sur l'activité musculaire appliquent la méthode à l'acide carbonique en utilisant ce dispositif.

Air veineux. — En 1917 Y. HENDERSON et A. L. PRINCE [311] montrent tout l'intérêt qu'il y a à recueillir de l'*air veineux virtuel*, c'est-à-dire pleinement oxygéné sans perte d'acide carbonique.

En 1922 J. C. MEAKINS et H. W. DAVIES proposent de pratiquer trois épreuves, à partir de trois concentrations différentes en CO_2 pour converger vers la concentration veineuse de l'acide carbonique [474].

En 1922 également A. C. REDFIELD A. V. BOCK et J. C. MEAKINS proposent une technique analogue, mais où le point de convergence est construit graphiquement : méthode de triple extrapolation [536].

S. BURWELL et G. C. ROBINSON en 1924 tiennent compte à la fois de l'oxygène et de l'acide carbonique [89].

L. DAUTREBANDE en 1923 et en 1926, au cours de remarquables études sur l'asystolie, conduites avec une méthode et un soin rigoureux est frappé de l'importance qu'il y a à assurer la pleine oxygénation du sang jusqu'à la fin des rebreathings. Adoptant les suggestions de HENDERSON et PRINCE et la technique de MEAKINS et DAVIES, il perfectionne celle-ci en ajoutant de l'oxygène dans le sac de caoutchouc [111-118].

Est-ce à dire que, malgré ces perfectionnements successifs, la technique de l'air veineux soit d'une sécurité comparable à celle de l'air artériel ?

On lui a objecté qu'en 20 secondes, il n'était pas certain qu'on parvint à rendre homogène l'atmosphère confinée poumons-sac [572-332]. Que d'autre part, attribuer 20 secondes à

l'épreuve, c'était sans doute encore trop, et que les plus courts circuits circulatoires étaient parcourus plus rapidement. C'est ainsi que I. STARR et L. H. COLLINS expérimentant sur le chien en 1930 [580] ont trouvé qu'en 10 secondes, on voit retourner à son point de départ 7 à 25 % du débit total du cœur; 15 à 38 % en 15 secondes.

Pour en décider, il nous manque ici le contrôle que la ponction artérielle a apporté à la technique de l'air artériel : le prélèvement direct du sang veineux mêlé.

Application stricte du principe de Fick chez l'homme. — Ce contrôle a cependant été tenté.

En 1929, W. FORSZMANNI (de Berlin) [189] proposait en cas de syncope grave de porter une solution d'adrénaline jusque dans les cavités droites au moyen d'une longue sonde filiforme introduite dans la basilique au pli du coude et enfoncée jusqu'à l'oreillette.

Peu après O. KLEIN [366] appliquait cette technique à la mesure du débit cardiaque, en contrôlant à l'écran la pénétration de la sonde dans le cœur.

D'autre part, S. LAUTER (de Düsseldorf) [403] rapportait en 1930 des déterminations conduites chez l'homme selon le principe de FICK, où le sang veineux mêlé était obtenu, comme on le pratique couramment chez le chien, par ponction du ventricule droit.

A de telles techniques, les objections deviennent difficiles. Ce sont des techniques d'exception; mais entre les mains d'expérimentateurs rompus à l'analyse des gaz du sang, analyse portée à un si haut degré de perfection par J. BARCROFT et son école [16], elles doivent dans un avenir prochain prendre la valeur de méthodes-pierre-de-touche, avec lesquelles toutes les autres méthodes de mesure du débit cardiaque chez l'homme devront être confrontées.

Les méthodes comportant l'emploi d'un gaz étranger

En faisant appel à un gaz étranger aux échanges respiratoires normaux, on cherche à éviter deux difficultés :

- 1° La construction et l'emploi d'une courbe d'absorption.
- 2° La mesure de la concentration dans le sang veineux mêlé.

On fait inspirer au sujet une atmosphère contenant un gaz ou une vapeur de dosage facile et sans action pharmacodynamique; on mesure combien il absorbe de ce gaz en un temps donné.

D'autre part, on détermine, par prélèvement d'air alvéolaire, la tension du gaz dans le sang artériel, d'où l'on tirera la concentration millésimale.

En employant un gaz étranger, on estime en effet que son absorption par le sang obéit à la loi d'une solubilité constante, alors qu'il en va tout autrement pour les gaz physiologiques pour lesquels le sang présente une affinité qui varie selon les individus, les conditions de santé ou de maladie, de repos ou d'exercice.

Voici évitée la première difficulté.

Si le sang veineux ne rapporte aucune quantité appréciable de la substance inhalée, tout ce qu'en emporte le sang artériel a été prélevé sur l'atmosphère pulmonaire, et

$$D = \frac{\text{quantité de substance absorbée par minute.}}{\text{quantité par litre de sang artériel.}}$$

Pour que ce calcul soit admissible, il faut ou bien que le gaz inhalé ne s'accumule pas dans l'organisme, ou bien que l'inhalation ne dure qu'un temps très court, inférieur à la durée d'un tour circulaire. S'il en était autrement, il faudrait faire intervenir une correction tenant compte de l'accumulation et cette correction, facteur incertain, frapperait les résultats d'incertitude. Ainsi est évitée la deuxième difficulté.

De là, deux groupes de substances :

Celles qui s'accumulent, celles qui ne s'accumulent pas, correspondant à deux groupes de techniques tout à fait différentes.

Gaz étrangers s'accumulant dans l'organisme. — C'est le groupe le plus nombreux. Y. HENDERSON les passe en revue dans son mémoire de 1925 [294] et J. BRETEY résume ce qu'il en dit [75]. L'éther éphylique, l'éthylène, le chloroforme, le chlorure d'éthyle, l'oxyde de carbone, l'hydrogène ont été successivement abandonnés : nous n'y reviendrons pas.

La place importante est occupée ici par la méthode au protoxyde d'azote de A. KROGH et J. LINDHARD et les variantes de cette méthode. Depuis son apparition, en 1912 [386] elle a été très largement utilisée, surtout dans les pays scandinaves et en Allemagne; c'est peut-être la méthode qui, dans la littérature, compte à son actif le plus grand nombre de déterminations. Elle possède actuellement encore des partisans déterminés. Nous avons précédemment indiqué en quoi elle consiste [68]. Nous le rappellerons brièvement.

On détermine d'abord chez le sujet, au cours d'une expérience respiratoire de type habituel, la consommation d'oxygène par minute. On se sert ensuite du protoxyde d'azote pour mesurer la quantité d'oxygène absorbée par chaque litre de sang traversant le poumon. Le premier chiffre divisé par le second donnera le débit cardiaque.

Pour obtenir le second chiffre, on demande au sujet de remplir ses poumons par une inspiration profonde d'un mélange d'air et de protoxyde d'azote; il reste alors en apnée et l'on compare les teneurs en protoxyde et en oxygène de l'air pulmonaire (air alvéolaire) au début et à la fin de cette période d'apnée qui dure 10 à 20 secondes. On doit admettre que les quantités de chaque gaz ayant été absorbées par le sang dans ces conditions sont proportionnelles aux différences de concentration relevées. D'autre part, on sait que

1.000 cc. de sang absorbent 405 cc. de N²o lorsque la tension partielle de N²o passe de 0 à 100 pour 100 (à 0°,760). En combinant ces deux notions, on calcule le volume de l'oxygène absorbé par litre de sang sans qu'il soit besoin de connaître ni le volume pulmonaire, ni la durée exacte de la phase d'apnée.

L'avantage de cette méthode est qu'on obtient le résultat en peu de temps. La période d'inhalation est très brève, les dosages sont effectués rapidement, par un procédé eudiométrique. D'autre part, si l'on procède assez rapidement, on a chance d'éviter l'objection du retour veineux.

Par contre, la méthode exige une gymnastique respiratoire un peu complexe qui nécessite une éducation du sujet et qu'il est pratiquement impossible d'obtenir de certains malades. Si correcte qu'elle soit, cette gymnastique assure-t-elle l'homogénéité du mélange dont on prélève des échantillons? Le point est encore discuté [572]. Si brèves que soient l'homogénéisation et l'apnée, ne sont-elles pas trop longues cependant pour éviter tout retour veineux : l'objection faite tout à l'heure aux rebreathings s'applique mieux encore ici [580]. D'autre part, l'apnée modifie certainement la circulation pulmonaire; les auteurs l'admettent et font intervenir une correction. Il ne semble pas démontré que cette cause d'erreur soit ainsi écartée avec certitude.

Les chiffres obtenus avec cette méthode sont dans l'ensemble sensiblement plus faibles que les chiffres fournis par les méthodes à l'acide carbonique.

Gaz étrangers ne s'accumulant pas dans l'organisme. — Le pluriel ne répond plus ici qu'à un souci de symétrie : la seule substance proposée jusqu'à ce jour comme remplissant cette condition est l'*iodure d'éthyle*. Son application à la mesure du débit cardiaque est l'objet principal de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

LA MÉTHODE A L'IODURE D'ÉTHYLE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

La méthode à l'iodure d'éthyle a été présentée en 1925 par YANDELL HENDERSON, professeur de Physiologie à la Yale Medical School de Newhaven, non loin de New-York et H. W. HAGGARD [294].

Les méthodes que nous avons mentionnées dans les pages qui précèdent restaient plus ou moins l'apanage des physiologistes à cause de leur relative complexité et de l'entraînement qu'elles exigent de qui veut les manier correctement. Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD se sont proposés ici de doter *la clinique* d'une méthode qui soit à la fois commode et sûre et ne réclame ni du sujet, ni de l'opérateur une éducation sensiblement plus poussée que les techniques eudiométriques du métabolisme basal. La méthode est-elle actuellement en état de jouer ce rôle? La présente étude a pour but de rassembler des éléments d'appréciation et de proposer une réponse à cette question.

L'idée directrice des auteurs était de mettre au point une technique qui permit la mesure du débit cardiaque au moyen d'une séance d'inhalation continue, comportant un minimum de manœuvres respiratoires spéciales, ce qu'aucune des méthodes précédentes ne permettait.

Peut-être pourrait-on y parvenir en mêlant à l'air inspiré un gaz ne subissant dans l'organisme aucune décomposition

chimique : un tel gaz, emporté en simple solution par le sang artériel, imprégnerait peu à peu les tissus, et reviendrait au poumon par le sang veineux en quantité progressivement croissante jusqu'à présenter dans le corps entier, et dans le sang veineux par conséquent, la même concentration que dans l'air inspiré. L'analyse de l'air alvéolaire pourrait, à un moment quelconque de cette équilibration progressive faire connaître la tension du gaz considéré dans le sang artériel. Pour connaître sa tension dans le sang *veineux*, peut-être pourrait-on avoir recours au calcul?

H. W. HAGGARD, désirant préciser le cycle des anesthésiques ne se décomposant pas dans l'organisme, étudiait en 1924 l'absorption, la distribution et l'élimination de l'éther [232]. Il établissait les lois mathématiques de la saturation progressive. Peut-être des calculs de cet ordre fourniraient-ils la concentration veineuse en fonction de facteurs accessibles, comme la concentration artérielle, le poids du corps, le temps, la ventilation pulmonaire? etc... On peut concevoir qu'ayant ainsi établi l'allure générale d'une courbe des concentrations régulièrement croissantes, on parvienne à dresser la courbe propre de chaque sujet en en déterminant un ou deux points par l'expérience.

Mais il est toujours aléatoire de traiter mathématiquement les problèmes biologiques. Au bout du compte, un calcul ne donne que ce qu'on y a mis. Trop de variables et d'inconnues agissent dans un organisme vivant pour qu'on soit assuré d'avoir fait intervenir tous les facteurs actuellement en jeu.

L'idéal serait assurément de faire appel à une substance volatile qui disparût sans laisser de traces à mesure de son absorption. Ainsi, le sang veineux n'en ramenant pas, tout ce qu'en contiendrait un litre de sang artériel aurait été pris dans le poumon : la quantité absorbée divisée par la concentration artérielle fournirait le débit circulatoire :

$$D = \frac{\text{quantité absorbée par minute.}}{\text{quantité emportée par litre de sang artériel.}}$$

Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD, après de nombreuses tentatives, pensèrent avoir trouvé cette substance : en l'espèce, l'iodure d'éthyle.

*L'IODURE D'ETHYLE — SES PROPRIETES
SES AVANTAGES
POUR LA MESURE DU DEBIT CARDIAQUE*

L'iodure d'éthyle est un liquide très dense : $d = 1,944$ à 15° . Très volatile il bout à $72^{\circ}2$. Sa tension de vapeur à 20° atteint 107 millimètres Hg. Incolore à l'état pur, il s'al-tère rapidement à l'air et à la lumière et prend une teinte jaune de plus en plus foncée par libération d'iode.

Il a une odeur à la fois éthérée et alliagée. Miscible à l'alcool et à l'éther en toutes proportions, il est légèrement soluble dans l'eau : un litre d'eau à 20° en dissout 4 grammes.

A l'état gazeux on peut lui faire traverser une certaine épaisseur d'ouate de verre sans observer une notable adsorption.

Sa formule est C^2H^5I , correspondant à un poids moléculaire de 155,97 calculé avec les masses atomiques internationales à 3 décimales. Sa dissociation thermique commence à 192 degrés avec libération d'iode.

L'iodure d'éthyle se décompose lentement dans l'eau, avec formation d'acide iodhydrique et d'alcool :



Il réagit avec le mercure à la lumière diffuse. On trouvera dans la thèse de J. BRETEY quelques indications complémentaires sur les propriétés physiques et chimiques de l'iodure d'éthyle.

Toxicité. — Ce corps présente pour la détermination du débit cardiaque des avantages indéniables : il n'est pas toxique et bien qu'on ait étudié ses propriétés anesthésiques, il n'a, aux doses employées, aucune action défavorable. Dans la règle, il n'a même aucune action d'aucune sorte. Une épreuve entraîne l'absorption de 30 centigrammes environ aux concentrations que nous utilisons, lesquelles sont un peu plus fortes que les concentrations originales. Nos sujets, à la suite d'une épreuve unique, ne manifestent habituellement aucun trouble, même léger; quelques-uns signalent parfois un peu de congestion oculaire; tout cela est pratiquement négligeable, à tel point qu'il est difficile d'affirmer que ce soit dû à l'iodure d'éthyle plutôt qu'à une immobilité prolongée, à la respiration à travers une embouchure, au port d'une pince nasale, à l'émotion.

A la suite de deux épreuves répétées, un de nos sujets, H. A. a présenté, dans l'après-midi, une légère céphalée. Un des sujets de DAVIES et GILCHRIST [125] : W. R. a subi sept déterminations dans l'espace de trois heures; un peu déprimé, un peu étourdi, il a cependant déjeuné de bon appétit. Dans la soirée il présentait des symptômes classiques d'iodisme qui persistent 24 heures.

Il semble probable que dans le sang et les tissus l'iodure d'éthyle est rapidement hydrolysé conformément à l'équation :



C'est-à-dire avec formation d'alcool et d'iodure de sodium. Or, $\text{C}^2\text{H}^5\text{I} = 156$, $\text{NaI} = 150$, par conséquent l'absorption de 30 cgr. d'iodure d'éthyle correspond à l'absorption d'une dose un peu inférieure d'iodure de sodium. On conçoit que cela soit sans inconvénient.

Solubilité. — Nous aurons à revenir sur le coefficient de répartition air-sang de l'iodure d'éthyle, parce que sa grandeur

absolue est encore discutée. Quoiqu'il en soit, il est situé entre 2 et 6, à 37°. Lorsqu'il agit comme un simple solvant vis-à-vis des gaz, le sang se comporte à peu près comme l'eau. Or, le coefficient air-eau, nettement défini, est de 2,4 à 2,7. Le coefficient air-sang devait donc être du même ordre de grandeur.

C'en est assez pour constater que l'iodure d'éthyle n'est ni trop, ni trop peu soluble pour le propos considéré. Un gaz trop soluble, comme l'éther par exemple, pour lequel $K = 15$, présente deux inconvénients. 1° l'erreur probable de l'analyse dans l'air alvéolaire doit être trop multipliée lorsqu'il s'agit de passer à la concentration artérielle. 2° Le facteur ventilation se trouve jouer un rôle de premier plan dans l'absorption. Les calculs de H. W. HAGGARD le démontrent et cela se conçoit sans peine; pour permettre au sang de se charger d'une concentration égale à 15 fois celle de l'air alvéolaire, il faut que celui-ci soit activement renouvelé.

Avec un gaz trop peu soluble, comme l'hydrogène, pour lequel $K = 0,018$, l'absorption est tellement faible que la différence entre les concentrations inspirée et expirée laisse une marge trop étroite aux erreurs d'analyse.

Un coefficient de l'ordre de 1 se tient entre ces deux extrêmes et répond bien aux besoins de l'expérience. Celui de l'iodure d'éthyle, que nous admettrons être égal à 2 jusqu'à plus ample discussion est donc satisfaisant.

Analyse. — L'azote avait dû être rejeté parce qu'on ne peut le doser avec précision.

On dispose de divers procédés permettant de doser l'iodure d'éthyle de façon très satisfaisante, même sur de très petites quantités, nous le verrons plus loin.

Destruction dans l'organisme. — Enfin il est clair que l'iodure d'éthyle dans les conditions de l'expérience ne s'accumule pas dans l'organisme. Dès 1925, Y. HENDERSON et H.

W. HAGGARD pensaient le prouver par l'expérience suivante [294] : un sujet inspire un mélange d'air et d'iodure d'éthyle de concentration à peu près triple des concentrations cliniques, contenu dans un spiromètre. Il expire successivement dans 4 sacs de Douglas, à raison de 3 minutes par sac. Au bout de 18 minutes, la concentration de l'air expiré est la même qu'au bout de 3, ou 6 minutes.

Mais les sacs de Douglas sont en caoutchouc. On s'aperçut bientôt que le caoutchouc absorbe ou détruit l'iodure d'éthyle avec une telle rapidité, que cette expérience ne pouvait être démonstrative que si les mélanges gazeux expirés avaient séjourné le même temps dans les sacs avant dosage.

Les auteurs reprenaient l'expérience en 1927 [297], en recueillant cette fois l'air expiré dans un flacon mélangeur en verre et en utilisant les concentrations usuelles; on n'observait pas d'élévation des concentrations expirées et alvéolaires (Tableau VI).

La même année, S. WRIGHT et M. KREMER, au Middlesex Hospital [658] effectuant la même expérience obtenaient des résultats analogues. S'il y avait eu accumulation, la concentration expirée se serait élevée progressivement, tendant à rejoindre la concentration inspirée : on n'observe rien de tel.

Dans une autre série d'expériences, S. WRIGHT et M. KREMER montrent que dans les 15 à 20 minutes qui succèdent à l'inhalation, l'iodure d'éthyle éliminé ne dépasse pas 2 à 3 pour cent de la quantité totale absorbée précédemment.

Il semble donc bien que l'iodure d'éthyle soit détruit rapidement dans l'organisme et ne s'y accumule à aucun degré.

Toxicité pratiquement nulle, solubilité comprise dans les limites convenables, dosage aisé, destruction très rapide dans l'organisme : l'iodure d'éthyle possède des qualités remarquables pour la détermination du débit cardiaque par inhalation continue.

Les inconvénients de l'iodure d'éthyle. — L'iodure d'éthyle ne possède guère d'autres défauts que de ne pas pousser assez loin ses vertus.

Si sa destruction dans l'organisme est très rapide, elle ne l'est pas tellement qu'il n'en revienne au poumon, en cours d'inhalation, des quantités très appréciables : environ 20 % des concentrations dans le sang artériel. Différents auteurs ont repris ce point du sujet, leurs expériences sont très démonstratives et le fait semble bien établi.

Si la solubilité de l'iodure d'éthyle dans le sang est de l'ordre de grandeur désirable, elle n'est pas encore parfaitement définie.

Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD en 1925, employant successivement une méthode physique puis une méthode chimique, obtinrent pour le coefficient de répartition air-sang à 37° une valeur de $K = 2$ *in vitro*. I. STARR et C. J. GAMBLE en 1927 *in vitro* également, trouvèrent 7,6; puis 6, grâce à un perfectionnement de leur technique [582]. Les expériences de S. WRIGHT et M. KREMER *in vivo*, sur les chèvres, aboutissent à une valeur de K située entre 3 et 3,6 et d'une fixité assez remarquable. Quelle valeur choisir? Et comment tenir compte du retour veineux?

Ces deux difficultés sont réelles et nous pensons que, dans l'intérêt même de la méthode elles doivent être sérieusement envisagées. Nous les examinerons de façon détaillée dans la seconde partie de cette étude. Nous nous contenterons de justifier ici brièvement les solutions que nous avons adoptées.

Le coefficient K en effet n'est pas parfaitement défini *in vitro*, mais *in vivo*, les comparaisons *sur l'animal* entre la méthode de HENDERSON et la méthode de FICK appliquée en prélevant le sang d'une artère et le sang veineux mêlé du cœur droit montrent une bonne concordance sur la base de $K = 2$. Chez l'homme, les résultats sont très voisins en valeurs absolues des résultats fournis par les méthodes à l'acide carbonique. Nous pouvons donc, au moins provisoirement,

admettre que $K = 2$ est *in vivo* un coefficient empirique qu'il restera, dans l'avenir, à justifier plus complètement.

Il est certain que le sang ramène au poumon des quantités d'iodure d'éthyle qui sont loin d'être négligeables, soit. Mais il n'est pas moins certain que ces quantités sont constantes dans les conditions de l'expérience. S'il n'y a pas destruction totale, il y a, pendant une longue période, une destruction parallèle à l'absorption : *il n'y a pas accumulation*.

On peut donc, ou bien 1° mesurer le taux veineux puisque sa permanence en laisse le temps, ou bien 2° en tenir compte au moyen d'un coefficient de correction appliqué au taux artériel et déterminé par l'expérience.

La première solution a été proposée par I. STARR et J. C. GAMBLE : aussitôt la fin de l'inhalation, ils font faire au sujet une courte série de rebreathings pour déterminer le taux veineux de l'iodure d'éthyle : V. La concentration dans le sang artériel A est donnée par la concentration dans l'air alvéolaire a multiplié par $K = 6$. La différence $A - V$ représente la quantité prélevée par litre de sang sur l'atmosphère pulmonaire.

Cette technique qui demeure critiquable au point de vue théorique, complique nettement la détermination.

La seconde solution est de corriger K une fois pour toutes, c'est-à-dire d'admettre que la concentration veineuse représente dans la pratique une fraction déterminée de la concentration artérielle. Cela revient à adopter le mode de calcul original de HENDERSON et HAGGARD, en admettant que $K = 2$ est une valeur qui tient compte du retour veineux et que justifient ses applications.

Cette solution, défendue par les auteurs après que fût connu le retour veineux, est celle que nous avons délibérément adoptée.

Nous estimons, en effet, que l'intérêt capital de la méthode à l'iodure d'éthyle est d'être une méthode par inhalation con-

tinue, méthode d'application commode, destinée à être utilisée en clinique, sur des sujets sans éducation préalable et sur des malades incapables de fournir des efforts respiratoires. Logiquement, nous devons dès lors estimer que c'est sous la forme où elle répond à ce propos qu'elle devait être expérimentée.

*
**

C'est donc la méthode originale de Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD que nous avons étudiée et appliquée, pendant trois années consécutives, au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris, avec le bienveillant appui de M. le Professeur H. ROGER et de M. le Professeur LÉON BINET. C'est à ce dernier que nous devons l'objet même de cette étude; alors que nous lui demandions ses conseils au sujet d'une méthode de débit cardiaque utilisable en clinique, il nous avait détourné d'utiliser la méthode à l'acide carbonique à laquelle un de ses articles nous avait intéressé [41] et recommandé d'expérimenter la méthode à l'iodure d'éthyle, susceptible d'applications plus étendues. Avec lui, dès 1929, nous avons indiqué combien cette méthode méritait l'attention [42]. Nous sommes heureux de lui exprimer à nouveau toute notre reconnaissance.

Après avoir rappelé les grandes lignes de la technique, nous indiquerons le détail des procédés ou des dispositifs que nous avons adoptés et comment nous les avons contrôlés. Nous relèverons les résultats des 72 déterminations que nous avons pratiquées dans diverses conditions physiologiques.

Dans une deuxième partie nous aborderons l'étude critique de la méthode, des variantes qui en ont été proposées et des résultats obtenus, en les rapprochant des résultats fournis par les autres méthodes.

Nous terminerons en donnant le sommaire des résultats

généraux fournis par l'ensemble des méthodes modernes pour le débit cardiaque dans différentes conditions physiologiques et pathologiques.

En quoi consiste une détermination de débit cardiaque

La technique que nous appliquons est la suivante : Le sujet assis sur une chaise « transatlantique », ou étendu, respire à travers des vases dont l'embouchure peut être munie d'une pièce buccale de caoutchouc (fig. 6). On met en place une pince nasale pour que la respiration ait bien uniquement lieu par la bouche.

A. Le tube branché sur la valve inspiratoire amène un mélange d'air et d'iodure d'éthyle vaporisé à une faible concentration (6 à 9 mgr. par litre) préparé dans un spiromètre à cloche, qui sert à la fois de réservoir et de compteur. Différentes précautions sont prises pour assurer l'homogénéité et la constance du mélange gazeux.

Aux concentrations utilisées, l'inhalation d'iodure d'éthyle incommode si peu le sujet qu'elle passe souvent inaperçue.

On mesure le volume inspiré S et le temps T : dix minutes d'inhalation en moyenne. On prélève un échantillon pour mesurer la concentration du mélange inspiré I : on connaît ainsi la quantité de substance inhalée par minute : $I \times S$.

T

B. Le tube branché sur la valve expiratoire conduit l'air expiré dans un flacon mélangeur de 5 à 6 litres, en verre. A partir du moment où le volume expiré est suffisant pour que le rinçage du mélangeur soit assuré, on peut prélever un échantillon. Par le fait du brassage, la concentration dans le mélangeur peut être considérée comme la concentration expirée moyenne pendant la durée de l'expérience.

En multipliant la concentration E dans le mélangeur par

le volume inhalé par minute on obtient la quantité d'iode d'éthyle expiré par minute. La différence entre la quantité inspirée et la quantité expirée représente la quantité absorbée par minute : $(I - E) S$

T

C. La quantité A d'iode d'éthyle absorbée par chaque litre de sang traversant le poumon est déterminée indirectement. Nous vous vu qu'on était autorisé à admettre qu'elle était fournie par la concentration dans l'air alvéolaire a multipliée par un coefficient $K = 2$.

Pour recueillir l'air alvéolaire, on peut fort bien utiliser la technique de HALDANE-PRIESTLEY. Nous l'avons fait à plusieurs reprises. Il faut alors de temps à autre demander au sujet de faire une expiration profonde et prélever aussitôt, au-delà de la valve expiratoire, les derniers centimètres cubes de cette expiration.

Le procédé automatique préconisé par HENDERSON et HAGGARD fonctionne sans aucune intervention du sujet; il fournit au cours de l'expérience, lorsqu'il est convenablement réglé, et que le type respiratoire est satisfaisant, un échantillon de 250 à 300 centimètres cubes d'air expiré terminal qui a la composition de l'air alvéolaire moyen. On s'en assurera, en fin d'expérience, en mesurant sa teneur en acide carbonique.

Le rôle du sujet s'est borné ainsi, au cours d'une détermination, à respirer paisiblement à travers une embouchure pendant une dizaine de minutes.

Reste à doser l'iode d'éthyle dans les échantillons recueillis. Nous avons adopté pour cela la micro-méthode titrimétrique mise au point par I. STARR et J. C. GAMBLE et que nous décrivons plus loin. C'est une méthode très sûre, mais la précipitation demande 16 à 20 heures et les analyses ne peuvent être terminées le jour même.

Rappelons le mode de calcul : le poids de C_2H_5I absorbé

par minute $\frac{(I - E) S}{T}$; divisé par le poids de C^2H^5I prélevé

par litre de sang traversant le poumon, $a \times 2$; fournit le débit circulaire pulmonaire.

$$D = \frac{(I - E) S}{2 a T}$$

formule dans laquelle :

D — débit cardiaque en litres-minute.

I — concentration de l'iodure d'éthyle dans l'air inspiré.

E — concentration de l'iodure d'éthyle dans l'air expiré.

S — volume inspiré pendant l'expérience.

a — concentration de l'iodure d'éthyle dans l'air alvéolaire.

T — durée de l'expérience en minutes.

En faisant abstraction du montage des appareils de la préparation et de l'entretien des instruments de dosage, des mesures concernant les échanges respiratoires, une détermination complète de débit cardiaque conduite par un seul opérateur demande deux à trois heures, en deux manipulations.

Nous allons reprendre chacun des temps de cette technique, en commençant par la technique du dosage, parce qu'elle est à la base de tous les contrôles expérimentaux.

Les détails où nous sommes entrés pour exposer le manuel opératoire paraîtront superflus aux techniciens. Nous espérons que si quelque chercheur non encore rompu aux méthodes de laboratoire utilise ce travail pour aborder la mesure du débit cardiaque, nous l'aurons aidé ainsi à faire une économie de temps et de mécomptes.

Le dosage de l'Iodure d'Éthyle

METHODE DE I. STARR ET J. C. GAMBLE

Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD ont utilisé pour le dosage de l'iodure d'éthyle un train analyseur à l'anhydride iodique

semblable à ceux qui ont été longtemps en usage pour le dosage de l'oxyde de carbone.

Nous étudierons sommairement cette méthode dans la partie critique de notre étude. Les chimistes que nous avons consultés nous ont vivement déconseillé de l'adopter, comme étant insuffisamment fidèle. Nous avions à introduire en France une méthode physiologique ; il ne nous aurait pas paru prudent, n'étant pas chimiste nous-même, de la présenter reposant sur un procédé de dosage actuellement déconsidéré dans notre pays. Ce procédé aurait eu d'ailleurs pour nous l'inconvénient de nécessiter un appareillage coûteux.

En mars 1927, nous avons donc, sur les conseils de M. Fabre, Professeur à l'Ecole de Pharmacie, commencé l'étude de la précipitation de l'azotate d'argent (en solution alcoolique) par les vapeurs d'iodure, d'éthyle dans l'espoir de parvenir ainsi à un dosage pondéral, diaphanométrique ou titrimétrique.

Nous utilisons une solution à 5 % d'azotate d'argent dans l'alcool à 95°, avec laquelle nous mettions en contact les vapeurs d'iodure d'éthyle en dilution dans l'air [83]. Le précipité ainsi obtenu, filtré, lavé, recueilli dans l'eau distillée est blanc-jaune très pâle, se déposant facilement ; il a l'aspect cristallin de fins flocons neigeux scintillants.

Nous acquérions rapidement les notions suivantes :

En comparant les volumes gazeux produisant des précipités d'importance analogue, on constatait que la vaporisation d'iodure d'éthyle dans l'air ne donne pas aisément un mélange homogène : si le mélange est manié par déplacement d'eau dans un flacon de verre relativement étroit, la concentration est notablement plus élevée — au moins au début de l'expérience — dans les couches inférieures. Si la surface liquide au contact est relativement étendue, la solubilisation progressive fait baisser rapidement la concentration.

Pour obtenir une bonne précipitation, il semblait favorable

de mettre en présence une quantité relativement faible de réactif et une quantité relativement grande de gaz, pendant un temps prolongé.

De bons résultats étaient obtenus avec un petit barboteur de Maquenne — ou avec une ampoule de 250 cc. contenant 7 à 8 cc de réactif et maintenue en rotation pour mouiller ses parois.

Un dosage pondéral serait impraticable, quand bien même la précipitation serait parfaite, à cause de la petitesse des quantités en expérience.

L'iodure d'argent fond à 500°. Sa décomposition thermique commence probablement avant : Il faudrait dessécher et non incinérer le précipité. La dessiccation du filtre comporte une erreur de 1/10° de mgr. La pesée comporte une erreur probable de même ordre :

La forme du calcul pour le débit cardiaque est :

$$\frac{a - b}{c} \times \frac{100}{2} = D$$

a, b, c étant les quantités dosées dans les échantillons d'air inspiré, expiré et alvéolaire. Les concentrations utilisées sont à peu près telles que a = 2 mgr. par échantillon de 250 cc b = 1 mgr. c = 0,5 mgr. Supposons qu'à chaque détermination l'erreur soit seulement 1/10 de mgr. (elle peut être double) et calculons l'écart dans le cas de trois erreurs de même sens :

$$1^{\circ} \text{ Chiffres exacts } \frac{2 - 1}{0,5} \times 50 = 100$$

$$2^{\circ} \text{ Chiffres erronés } \frac{2,1 - 0,9}{0,4} \times 50 = 150$$

soit une erreur de 50 pour cent.

L'élévation de l'erreur probable amène donc à abandonner l'idée d'un dosage pondéral; à moins qu'on n'élève très sensi-

blement les concentrations utilisées, ce qui peut présenter de sérieux inconvénients.

D'autre part, une solution de gomme ajoutée au précipité facilitait bien sa suspension, mais ne nous donnait pas d'homogénéisation permettant de penser à un dosage par opalescence.

Par élimination des méthodes pondérale et diaphanométrique, nous nous trouvions donc orientés vers l'étude d'une méthode titrimétrique. A ce moment vint à notre connaissance, grâce à M. le Professeur BLANCHETIERE, l'article I. STARR et J. C. GAMBLE paru deux mois plus tôt dans le *Biological Journal of Chemistry*. Ces auteurs exposaient une microméthode titrimétrique qu'ils avaient adaptée à la mesure du débit cardiaque et vantaient sa précision. Nous avons entrepris aussitôt de contrôler cette méthode. Elle nous a paru donner des résultats très satisfaisants et nous l'avons adoptée.

Principe — Appareillage

La microméthode de I. STARR et C. J. GAMBLE pour le dosage de l'iodure d'éthyle est une application de la méthode générale de dosage des halogènes attribuée à l'étranger à VOLHARD, qui l'a publiée seulement en 1874, et qui est due en réalité à M. P. CHARPENTIER qui la fit connaître dès Juillet 1870 (*Bull. de la Soc. des Ingénieurs Civils*). Il n'est que juste de lui conserver le nom sous lequel la décrit DENIGÈS [133] : méthode de CHARPENTIER-VOLHARD.

Principe. — L'iodure d'éthyle est précipité, dans les tubes à échantillons gazeux eux-mêmes, au moyen d'une solution titrée d'azotate d'argent en milieu nitrique, sous forme d'iodure d'argent. L'azotage d'argent en excès est dosé ensuite par le sulfocyanate de potassium en présence d'alun de fer comme indicateur coloré.

Nous rapporterons l'étude que nous avons fait de cette méthode, en indiquant les précautions qu'elle comporte et les résultats qu'elle nous a donnés.

Appareillage. — Nous avons fait établir les tubes à gaz en verre de 250 cc. exactement jaugés, constitués par une ampoule centrale, travaillée à partir d'un tube de 5 cm. de diamètre terminé par deux tubes de 0,6 cm. (intérieur).

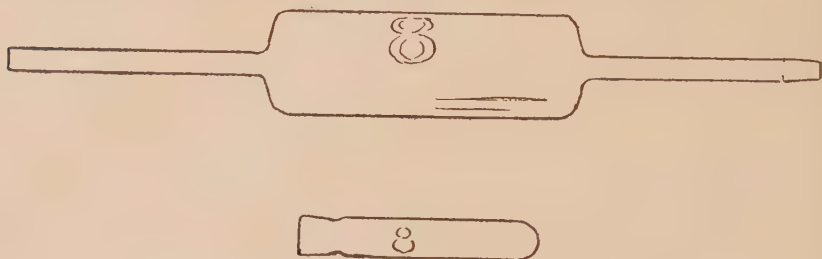


Fig. 1. Tube à échantillons gazeux et son tube à essai rodé.

Il est difficile au verrier de réaliser des ampoules de contenance identique : il achève son jaugeage en sectionnant les tubes latéraux à la longueur voulue. Il est très utile de contrôler ce jaugeage — par remplissage et non par vidange — afin d'éviter l'erreur de mouillage lorsqu'on opère avec de l'eau. Nos tubes se sont trouvés avoir une contenance de 247 cc.

Ce qui importe ici, ce n'est pas d'obtenir exactement la contenance désirée, mais une parfaite uniformité de contenances : étant donné la forme du calcul, les quantités absolues recueillies n'interviennent pas, mais leur rapport.

Le numérotage des tubes à échantillons est indispensable. Il est facile de le réaliser au laboratoire avec de la paraffine et de l'acide fluorhydrique.

L'extrémité de l'une des branches de chaque tube est rodée pour s'adapter exactement au rodage d'un petit tube de 4 à 5 centimètres cubes (fig. 1) qui servira à introduire une quantité connue de solution titrée. L'adaptation devant être par-

faite, chaque tube à essai doit être gravé au même chiffre que le tube sur lequel il a été rodé.

Pour recueillir l'échantillon gazeux, on adapte aux extrémités de l'ampoule des connexions de caoutchouc de 8 à 10 cm. de longueur serrées par des pinces de Mohr de bonne qualité. Ces connexions s'altèrent rapidement sous l'action de l'acide azotique; il est bon de les surveiller et de les changer souvent, pour éviter toute fuite; de les brosser intérieurement lorsqu'elles sont neuves et de les conserver dans l'eau distillée après chaque expérience pour en retirer toute trace de matières étrangères. DURUPT [149], signalant que les impuretés du caoutchouc fixent souvent de l'iode indique que l'on peut l'éviter en le conservant dans une solution d'iode N/100.

On peut utiliser du tube de pure gomme noire, ou de pure feuille anglaise rouge.

On ne peut se servir de tubes à gaz fermés par des robinets : ceux-ci doivent être graissés et la graisse absorbe l'iode d'éthyle. Ils sont d'ailleurs beaucoup plus onéreux.

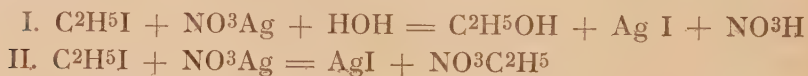
Pour garnir les tubes à essai de la quantité convenable de solution titrée, nous nous servons d'une burette de 10 cc. graduée au cinquantième de centimètre cube, avec laquelle il est assez facile de ne faire, au remplissage, aucune erreur appréciable. Le robinet de cette burette, avec laquelle on se trouve manier de l'acide nitrique pur, ne pourra pas être graissé; le maniement en est rendu un peu délicat, mais aucune cause d'erreur n'est tolérable ici.

La solution de sulfocyanate sera ajoutée avec une micro-burette au 100^e de centimètre cube, portant une tubulure latérale. Nous en graissons le robinet avec la graisse spéciale de Neveu-Fontaine, qui est très pure. Un petit tube de caoutchouc permet d'aspirer les bulles et du fil d'acier extrêmement fin, 8 centièmes de millimètres environ, que l'on conserve dans l'huile, permettra de déboucher l'ajutage capillaire à l'occasion : l'occasion n'est pas rare.

Les solutions, l'eau distillée, sont maniées avec des pipettes dont chacune est strictement spécialisée. Nous avons adopté pour les réactifs des pipettes de 1 à 2 cc. qui peuvent être rincées avec une faible quantité de solution. Pipette de 5 cc. pour l'eau distillée.

Technique du dosage

Précipitation de l'iodure d'argent. — En solution aqueuse, la réaction obéit aux équations :



« Nous avons trouvé, écrivent STARR et GAMBLE qu'une concentration élevée d'acide nitrique accélère la conversion de la vapeur d'iodure d'éthyle en iodure d'argent. Il est probable que la réaction I est alors réduite au minimum et que les radicaux organiques sont oxydés ».

La vitesse de la réaction varie avec la concentration de l'acide et de l'azotate d'argent en présence [582. Tabl. III]. En acide, il faut une concentration comprise entre 50 et 90 %. Au-dessus, l'acide nitrique est trop instable, l'ampoule se remplit de fumées brunes, le caoutchouc est attaqué, on obtient souvent des résultats erronés. Au-dessous, la réaction ne serait probablement pas complète en 16 heures.

En azotate d'argent, pour que la concentration en fin de réaction soit suffisante, il est utile de mettre, au début, en présence du gaz une quantité à peu près double de celle qui est nécessaire pour réagir avec l'iodure d'éthyle.

La température de la pièce est suffisante (16 à 20°) mais il faut qu'elle soit maintenue. Dans ces conditions, la réaction est complète en 7 heures [582]. Les auteurs estiment qu'en attendant 16 heures on a une marge de sécurité suffisante. Nous attendons de 16 à 24 heures.

Quelques minutes après son introduction dans l'ampoule, le liquide se trouble, au bout d'une heure il contient un précipité jaune floconneux d'iodure d'argent.

Dosage de l'excès par le sulfocyanate. — Lorsqu'à une solution d'azotate d'argent en milieu acide, additionnée d'un peu d'alun de fer, on ajoute une solution de sulfocyanate alcalin, il se précipite d'abord du sulfocyanate d'argent, sous forme de grumeaux blancs; au moment précis où la double décomposition sera intégrale et l'argent entièrement insolubilisé, un excès même très faible de sulfocyanate alcalin réagissant sur l'alun de fer, donnera du sulfocyanate de fer, qui présente à l'état pur une coloration rouge sang extrêmement intense. A ce moment, une coloration rougeâtre de la masse, primitivement incolore, indiquera la fin de la réaction.

Cette méthode est fréquemment utilisée pour le dosage des chlorures.

Réactifs nécessaires. — 1. Solution d'azotate Ag dans l'acide nitrique concentré (2,1785 gr. par litre : 0,5 cc. = 1,0 mgr. d'iodure d'éthyle).

2. Solution de sulfocyanate de potassium (environ 1,24 gr. par litre).

3. Sulfate ferrique ammoniacal ou alun de fer. (Les auteurs américains l'utilisent en poudre; celle-ci étant très hygrométrique, nous lui préférons une solution saturée dans l'eau distillée).

4. Acide nitrique concentré (poids spécifique 1,42).

Mode opératoire. — Avant la mise en train de l'expérience respiratoire, on prépare les tubes à essais (rodés et numérotés), en y introduisant la liqueur argentique titrée. Dans la pratique, nous mesurons systématiquement 2 cc. de réactif pour simplifier les calculs. Cette quantité est suffisante pour des

échantillons de 250 cc. contenant aux concentrations utilisées de 0,5 à 2,0 mgr. d'iodure d'éthyle. Elle serait trop faible si l'on opérait avec des concentrations plus élevées ou des échantillons plus grands.

A ce réactif nitrique, on ajoute 50 % d'eau distillée de façon à réaliser une acidité à 66 % environ. Pour les tubes de 250 cc. où le gaz doit être prélevé par déplacement d'eau nous avons estimé par pesée à 0,5 cc. le volume de l'eau de mouillage et réduisons d'autant l'addition.

Le gaz une fois recueilli, les pinces en place au ras des tubes, on mouille avec un peu d'eau distillée la connexion de caoutchouc qui recouvre l'extrémité rodée et on y introduit le tube à essai correspondant. On peut alors retirer la pince, sans aucune déperdition de gaz et ajuster soigneusement le rodage. L'eau ayant mouillé les surfaces rodées améliore l'obturation qui d'ailleurs n'est jamais absolue, et n'est rendue parfaite que par la connexion élastique qui recouvre le joint. On incline alors l'ensemble pour faire passer le réactif dans l'ampoule, en prenant garde de ne pas le porter au contact de la connexion opposée. On fait tourner l'ampoule sur son grand axe pour mouiller les parois. Pour éviter les fuites et réduire au minimum le contact des vapeurs nitriques et du caoutchouc, on remplace à l'extrémité libre la pince de MOHR par un morceau de canne de verre plein de diamètre approprié, poussé jusqu'au contact du tube. Le tout est alors placé dans l'obscurité pendant 16 à 24 heures. Une de nos expériences a été complètement faussée par le fait que les ampoules garnies de réactif se sont trouvées exposées plusieurs minutes au soleil.

Le jour suivant, on retire l'obturateur de verre et sa connexion de caoutchouc, on vide le contenu des tubes dans une ampoule de porcelaine (le diamètre de 12 cm. convient bien). Les tubes, toujours engrenés, sont lavés à deux reprises avec chaque fois 5 cc. d'eau distillée et égouttés chaque fois soigneusement. On retire alors le tube à essai de quelques cen-

timètres et l'appareil est encore lavé avec 2 cc. d'eau pour atteindre ce qui aurait pu être retenu entre les pièces d'assemblage. Les eaux de lavage sont recueillies dans la capsule, qui contient alors environ 14 cc.

On ajoute 2 cc. d'acide nitrique concentré, pour permettre la titration dans NO^3H à 25 %, ainsi que WHITEHORN opère pour les chlorures [646] et une goutte de solution saturée d'alun de fer.

On fait alors tomber goutte à goutte la solution de sulfocyanate en remuant avec un agitateur. Le point de virage est atteint quand la coloration rousse envahit toute la masse et persiste quelques secondes.

Il y a là un temps délicat qui réclame un certain entraînement et demeure soumis à un coefficient personnel : à ces faibles concentrations, le virage est relativement progressif, il serait en vain de ne pas en convenir. Il faut donc s'y accoutumer et adopter des règles invariables pour son appréciation. Quand les solutions ne sont pas altérées, que la verrerie est impeccable, qu'on jouit d'un bon éclairage, on constate que la goutte qui précède celle qui déterminera le virage provoque l'apparition d'une très vague teinte jaunâtre. Une goutte de plus et la teinte rose apparaît très discrète encore : c'est ce point que nous adoptons. On le confirme en ajoutant une goutte, puis une seconde : à chacune d'elles la teinte s'accentue nettement.

Etant donné la présence du précipité de sulfocyanate d'argent — peu gênant parce qu'il est blanc — la présence, en quantités qui varie d'un tube à l'autre, du précipité d'iodure d'argent qui est jaune, nous admettons que l'appréciation du point de virage peut comporter une erreur d'une goutte, soit 1,5 centièmes de cc. environ. Il nous arrive de corriger d'un demi-centième notre lecture, au jugé, si cela nous paraît serrer de plus près l'exactitude du virage.

Il peut y avoir intérêt à utiliser un étalon coloré, cons-

titué par exemple par une seconde capsule où l'on aura déterminé le point d'accord des deux solutions (p. 53).

Calcul schématique. — Si R est en cc. la quantité de réactif argentique en expérience; si cette solution est telle que $0,5 \text{ cc} = 1 \text{ mg. C}^2\text{H}^5\text{I}$; si la solution de sulfocyanate lui est exactement accordée, centimètre cube à centimètre cube, et qu'on a obtenu le virage après addition de $n \text{ cc.}$ on a :

$$(1) (R - n) 2 = x \text{ mgr C}^2\text{H}^5\text{I}$$

Mais dans la pratique, l'accord des deux solutions ne pouvant être parfait, et le titre réel de la solution argentique pouvant s'écarter un peu de son titre théorique, il faut faire intervenir des corrections que nous examinerons plus loin.

Précautions générales. — Il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit ici d'un semi-micro-dosage et que pour obtenir de bons résultats il est indispensable d'observer les précautions qui sont de règle en pareil cas.

Tous les halogènes, volatils ou simplement solubles, doivent être bannis du voisinage.

L'eau distillée doit être de provenance très sûre. Pour éviter de la souiller, nous la conservons dans sa bonbonne d'origine, où plonge un siphon de verre. La verrerie doit être de temps à autre passée au mélange sulfochromique et longuement rincée. Entre temps, il est bon de rincer parfois la burette à l'alcool. Tous les nettoyages doivent être terminés par plusieurs rinçages à l'eau distillée. Les pipettes sont spécialisées.

Avant usage, pipettes et burettes préalablement séchées, sont rincées 3 ou 4 fois avec le réactif. Si elles ont été séchées à l'étuve, il faut les laisser refroidir pour éviter les erreurs par dilatation. Après usage, elles sont rincées plusieurs fois à l'eau distillée. Connexions et obturateurs de verre sont conservés dans l'eau distillée. L'eau dont on remplit les am-

poules pour y recueillir le gaz par déplacement, est de l'eau distillée, soigneusement protégée et renouvelée de temps à autre.

Un peu de précipité jaune d'iode d'argent résiste parfois mécaniquement aux rinçages : leur présence n'a pas d'inconvénient.

Nou mettons une heure et demie pour effectuer trois dosages, y compris la préparation des instruments et leur nettoyage après usage.

PRÉPARATION DES SOLUTIONS TITRÉES

A. — AZOTATE D'ARGENT EN SOLUTION AZOTIQUE.

Titre : On se propose d'obtenir une liqueur telle que 0,5 cc. corresponde à 1 mgr de C^2H^5I .



Donc une molécule C^2H^5I , soit 156 (poids atomique simplifié) réagit avec une molécule NO^3Ag soit 170 (1).
et 0,5 cc. de liqueur devra contenir :

$$\frac{170}{156} \text{ mgr } NO^3Ag. \text{ Pour un litre :}$$

$$\frac{170}{156} \times 2.000 = 2,1794 \text{ gr. } NO^3Ag, \text{ où Ag entre pour } 1,3845 \text{ gr.}$$

On adopte la méthode recommandée par VOLHARD, puis par Van SLIKE [627] et l'on dissout de l'argent pur dans l'acide nitrique pur (40° poids spécifique 1,42).

(1) Les masses atomiques sont des constantes au sujet desquelles l'accord n'est pas absolu.

Masses atomiques	H	O	C	N	Ag	I	K	S
simplifiées	1	16	12	14	108	127	39	32
didactiques	1.00	15.88	11.91	13.95	107.12	125.90	38.86	31.83
Internationales								
1920, 2 décimales	1.01	16.00	12.00	14.04	107.93	126.85	39.15	32.06
Internationales								
3 décimales	1.008	16.00	12.005	14.008	107.88	126.92	39.10	32.06

Pesée. — Du fil d'argent fin de 2/10^e de millimètre de diamètre, préalablement lavé à l'alcool avec un papier filtre sans cendre est débité en brindilles dans une capsule sèche. On en pèse 1.3845 gr.; nous avons utilisé des balances de précision donnant le 1/10 de mgr.

Lorsqu'on ne se propose pas de doser l'iodure d'éthyle en quantité absolue mais qu'on a seulement en vue la mesure du débit cardiaque, il est superflu de tirer avec une extrême précision la liqueur argentique. L'important est que le titre soit le même pour les échantillons à comparer : le titre est un facteur commun qui disparaît au cours du calcul.

Dissolution. — Dans un ballon jaugé de 1 litre, propre et sec, le fil est déposé avec une certaine quantité d'acide azotique. Il y a dégagement de vapeurs nitreuses, l'attaque est lente, le métal se recouvrant d'une couche d'azotate mince (état résistant). Le flacon est maintenu à l'abri des poussières et de la lumière; la dissolution est complète au bout de 24 heures. Elle demande plus de 48 heures avec du fil de 1 mm. de diamètre. Le ballon étant maintenu à 15° on complète alors avec de l'acide azotique jusqu'au trait de jauge en terminant goutte à goutte avec une pipette capillaire.

Conservation. — Cette solution s'altère à la lumière. Il est bon de la répartir, la diffusion une fois achevée, en 3 ou 4 flacons jaune foncé qui seront mis en service successivement et seront maintenus à l'abri de la lumière et de la chaleur. Le bouchage à l'émeri sera graissé (1). La solution, étiquetée et datée, n'est jamais prélevée qu'avec une pipette propre et sèche.

B. — SULFOCYANATE DE POTASSIUM.

SCNK et NO³Ag réagissent molécule à molécule. On se propose de préparer une solution correspondant centimètre

(1) On peut utiliser, à défaut de graisse spéciale : axonge 1 partie, vaseline 2 parties, en tube étain.

cube à centimètre cube à la liqueur argentique, présentant par conséquent la même normalité.

Comme la précision nécessaire atteint le centième de centimètre cube, il est difficile de réaliser l'accord intégral. Y parviendrait-on que l'évaporation inévitable obligerait à le réviser : mieux vaut réaliser un accord approximatif, dont on contrôlera le taux périodiquement.

A 170 NO^3Ag doivent correspondre 97 S C N K.

A 2,18 NO^3Ag doivent correspondre 1,243.

En pesant 1,28 gr. S C N K pour 1 litre de solution, celle-ci sera un peu trop concentrée. Si à 10 cc. de solution argentique (ramenée vers 66 % en acide pur) il faut ajouter 9 cc. 8 de solution sulfocyanique pour faire virer l'alun de fer, on sait qu'à un litre de solution sulfocyanique il faudrait ajouter $1.000 - 980 = 20$ cc. d'eau distillée pour obtenir une correspondance exacte. Nous ajoutons *un peu moins*, parce que les microburettes contiennent 2 cc. et que nous travaillons habituellement sur cette quantité de réactif.

Cette solution sera conservée avec les mêmes précautions que la précédente, elle s'altère un peu plus rapidement, mais sa préparation est simple et le point de virage est plus net quand elle est fraîche.

C. CONTROLE DES SOLUTIONS.

Accord des deux solutions. — Il est nécessaire d'éprouver de temps à autre la solution de S. C N K contre celle de NO^3Ag pour déterminer ou modifier la correction, nous procédons pour cela sur les mêmes quantités que pour les dosages; on peut, pour plus de précision, procéder sur des quantités doubles. A 2 cc. de liqueur argentique, on ajoute 13 cc. d'eau, 1 cc. d'acide azotique et une goutte de solution d'alun. Supposons que le virage apparaisse après addition de 1,97 cc. de SCNK.

1.97 cc. SCNK correspondent à 2 cc. NO^3Ag (4 mgr. $\text{C}^2\text{H}^5\text{I}$)

1 cc. SCNK correspond à $\frac{2}{1.97}$ cc. NO^3Ag

La formule (1) devient :

$$(2) \quad \left(R - \frac{n \times 2}{1.97} \right) 2 = x \text{ mgr } \text{C}^2\text{H}^5\text{I}.$$

Nous désignerons par b le chiffre d'accord sur 2 cc (ici $b = 1.97$) et par n' les unités de dosages corrigées : $n' = \frac{n \times 2}{b}$

$$(3) \quad (R - n') 2 = x \text{ mgr } \text{C}^2\text{H}^5\text{I}.$$

Vérification de la solution standard argentique par l'iodure de potassium. — L'expression ci-dessus admet qu'à 1 cc. de liqueur **titrée argentique** (solution standard) correspondent 2 mgr. de $\text{C}^2\text{H}^5\text{I}$, ainsi qu'on s'est proposé de le réaliser. En réalité, plusieurs causes d'erreur peuvent intervenir dans la préparation ; dans la suite, la solution peut s'altérer : il est nécessaire de contrôler de temps à autre ce coefficient 2.

Pour cela, nous faisons une solution contenant une quantité m pesée au 1/10 de mgr d'iodure de potassium pur, pulvérisé et desséché dans le vide sulfurique. De telles solutions s'altèrent rapidement, tout au plus peut-on préparer à l'avance des tubes contenant des poids connus de KI sec qui pourra être dissous au moment voulu.

Cette solution est mise en présence de R centimètres cubes de réactif argentique, R étant suffisant pour assurer un excès d'azotate d'argent d'environ 50 % : soit à peu près 1 cc par mgr de KI. On laisse à la réaction le temps de se compléter, (nous attendons plusieurs heures) et après précipitation de l'iodure d'argent on dose NO^3Ag en excès.

Calcul : soit m la quantité pesée de KI mise en solution,

soit R la quantité en cc. de standard en expérience.

n la quantité en cc de SCNK pour obtenir le virage.

n' est cette quantité corrigée pour l'accord des deux solutions (p. 53).

Il s'agit pour nous de déterminer le coefficient r tel que à 1 cc de standard corresponde r mgr de C^2H^5I , tel par conséquent que l'on puisse écrire :

$$(4) \quad (R - n')^{cc} r = x \text{ mgr } C^2H^5I.$$

Une molécule de KI (poids moléculaire 166) contient le même poids d'iode qu'une molécule de C^2H^5I (poids moléculaire 156), elle réagira donc avec le même poids de NO^3Ag . C'est-à-dire que :

1 cc de standard réagit avec r mgr de C^2H^5I

la même quantité avec $\frac{r \times 166}{156}$ mgr de KI

c'est-à-dire que si $(R - n') r = x \text{ mgr } C^2H^5I$

$$(5) \text{ on a } (R - n') \frac{r \times 166}{156} = m \text{ mgr KI}$$

$$(6) \text{ d'où l'on tire } r = \frac{m \times 156}{(R - n') 166}$$

On note sur l'étiquette du flacon la valeur r en face de la date de l'épreuve.

Cette épreuve nous a réservé des surprises — et nous a donné la clef de nos premières difficultés à doser exactement des quantités pesées d'iodure d'éthyle.

Calcul du débit en chiffres corrigés

Nous pouvons désormais établir la formule complète nous permettant de calculer le débit cardiaque à partir des unités de dosage et des coefficients de correction.

Le poids d'iodure d'éthyle qu'absorbe le sujet par minute est égal au poids qu'absorbe chaque litre de sang traversant le poumon, multiplié par le nombre de litres effectuant ce parcours par minute (Débit cardiaque).

$$(7) \quad D = l. \text{ par minute} = \frac{\text{poids absorbé par minute}}{\text{poids absorbé par litre}}$$

$$(8) \quad = \frac{\text{poids insp.} - \text{poids exp. (par min.)}}{\text{poids abs. par litre de sang pulmon.}}$$

S'il n'y a pas de retour d'iodure d'éthyle par le sang veineux, tout ce qu'en contient le sang artériel pulmonaire a été emprunté à l'air alvéolaire, et
poids abs. par litre de sang pulm. = poids par litre d'air alvéolaire $\times K$.

Il en est de même si le retour veineux est une fraction constante de la concentration artérielle et si la valeur attribuée au coefficient K en tient compte.

Posons $K = 2$ (Y. HENDERSON) et soient x_1, x_2 et x_3 les poids de C^2H^5I dans trois échantillons de 1/4 litre, d'air inspiré (x_1), expiré (x_2), et alvéolaire (x_3). Reportons ces expériences en (8).

$$D = \frac{x_1 \times 4 \times lm - x_2 \times 4 \times lm}{x_3 \times 4 \times 2} \quad (lm = \text{débit respiratoire})$$

$$(9) = \frac{x_1 - x_2}{2 x_3} lm., \text{ si le débit d'air expiré égale le débit d'air inspiré.}$$

Soit S le nombre de litres d'air inspiré indiqué par la graduation du spiromètre pour la durée de l'expérience et t cette durée en minutes on a :

$$(10) \quad lm = \frac{S}{t}$$

$$(11) \quad D = \frac{x_1 - x_2}{x_3} \times \frac{S}{2 t}$$

Il ne reste plus qu'à exprimer les x (x_1, x_2, x_3) en fonction des n (n_1, n_2, n_3), c'est-à-dire des unités de dosage ou centimètres cubes de S C N K employés. Nous avons vu que :

$$x = \left(R - \frac{2n}{b} \right) r \quad (\text{page 53})$$

Les R (R_1, R_2, R_3 représentant en cc la quantité de réactif argentique standard introduite dans chaque tube.

On voit qu'en reportant les x sous cette forme dans l'expression (9) le coefficient r , coefficient propre de la solution argentique, disparaît. On obtient :

$$(12) \quad D = \frac{b(R_1 - R_2) + 2(n_2 - n_1)}{R_3 \quad b = 2n_3}$$

on utilise cette relation si $R_1 \neq R_2 \neq R_3$

mais si les 3 R sont égaux, $b(R_1 - R) = 0$ et

$$(13) \quad D = 2 \frac{(n_2 - n_1)}{Rb - 2n_3} \times \frac{S}{2t}$$

on utilise cette relation si $R_1 = R_2 = R_3 \neq 2$

mais si l'on utilise uniformément 2 cc. de réactif argentique par épreuve, comme nous avons coutume de le faire, on a :

$$R_1 = R_2 = R_3 = 2 \text{ et :}$$

$$(14) \quad D = \frac{n_2 - n_1}{b - n_3} \times \frac{S}{2t}$$

Rappelons que dans ces formules :

$n_1 \ n_2 \ n_3$ = S C N K ajouté à chacun des 3 dosages, en cc

b = relation des 2 solutions telle que b cc de S C N K neutralise 2 cc de NO_3Ag .

S = volume inspiré pendant l'expérience en litres.

t = durée exacte de l'expérience, en minutes.

Précision de la méthode de dosage

a) Dosage de quantités pesées.

I. STARR et J. C. GAMBLE ont pesé avec une balance précise à 0,03 mgr des quantités d'iodure d'éthyle pur variant de 2,32 à 0,90 mgr. Ces quantités pesées étaient introduites dans les tubes à gaz et dosées comme il a été dit ci-dessus. Ils rapportent les résultats de vingt déterminations successives. L'erreur absolue varie de 0 à $\pm 0,10$ mgr. Moyenne — 0,02 mgr. L'erreur relative varie de 0 à $\pm 5,7$ % moyenne 2,3 %.

En utilisant une technique analogue, sur 7 déterminations de quantités pesées d'iodure d'éthyle pur variant de 0,30 à 3,10 mgr, nous avons obtenu des erreurs de — 0,10 à + 0,25 mgr. Mais la balance que nous utilisions est une balance Gardelle munie d'amortisseurs à air, dont le micromètre est gradué au 1/2 mgr. On parvient assez bien à lire 0,1 mgr, qui représente l'écart moyen entre deux équilibres de cette balance. L'erreur probable de la pesée est donc au minimum de 0,1. L'ampoule est pesée vide, puis chargée, de telle sorte que notre erreur d'analyse maxima, égale à 0,25 mgr, *était de l'ordre de l'erreur de pesée.*

Force était donc de procéder de façon différente : nous avons employé des dilutions d'iodure d'éthyle dans l'alcool à 95°, lequel ne trouble pas la réaction. Les quantités pesées de cette dilution oscillant de 18,2 à 88,2 mgr l'erreur pour deux pesées ne dépassait pas l'ordre de 1 pour cent.

La dilution d'iodure d'éthyle était préparée sur la balance dans un flacon à tare. Après la tare du flacon, on pesait une certaine quantité d'alcool pur. On mesurait la perte par évaporation provoquée par une ouverture du flacon ; on ajoutait

alors à l'alcool quelques gouttes d'iodure d'éthyle avec une seringue de verre munie d'une aiguille de nickel préalablement lavées à l'iodure d'éthyle. Nouvelle pesée. Le titre de la solution était donné par la comparaison des poids d'iodure d'éthyle et du poids d'alcool corrigé pour l'ouverture du flacon. On attendait $1/4$ d'heure pour permettre la diffusion.

Dans de fines ampoules, on introduisait avec la seringue, lavée à l'alcool, séchée, puis lavée 3 ou 4 fois à la solution d'iodure d'éthyle, un peu de cette solution. L'ampoule, préalablement tarée, était alors remplacée sur la balance (avec des pinces garnies de caoutchouc) pour déterminer le poids de liquide introduit, d'où le poids d'iodure d'éthyle était déduit par le calcul.

Une des extrémités de l'ampoule avait été fermée à la flamme avant l'expérience. Nous avons renoncé à fermer la seconde : lorsqu'on la laisse ouverte, son poids diminue, en 1 minute, de 0,1 à 0,2 mgr, seulement ; or, il s'écoule à peine 4 ou 5 secondes entre le moment où l'on vérifie le poids au micromètre et celui où l'ampoule sera introduite dans le tube à échantillon. En fermant l'ampoule à la flamme, on provoque une variation beaucoup plus importante.

L'ampoule ainsi garnie est introduite dans un tube à échantillon contenant un morceau de canne de verre et brisée par agitation. Le dosage est ensuite conduit comme nous l'avons vu.

Nous avons pratiqué 18 épreuves, semblables. Nous avons rejeté les premières comme entachées d'erreurs techniques. Les 9 dernières sont relevées au Tableau I, ci-dessous. Elles font ressortir une erreur absolue moyenne de $\pm 0,04$ mgr ; erreur maxima — 0,09.

Erreur relative moyenne de $\pm 3,7$ % ; maxima 9,5 %, (quantité pesée 0,63 mgr), pour le dosage de quantités oscillant entre 0,63 et 2,38 mgr.

C'est-à-dire que nos résultats confirment, en ce qui concerne la précision de la méthode, ceux des auteurs originaux.

TABLEAU I
Dosage de quantités pesées

DATE	Quantité pesée mg	Quantité trouvée mg	Erreur absolue mg	Erreur relative %
6 Mai.....	1.208	1.15	— 0.05	— 4.1
	2.38	2.285	— 0.09	— 3.7
	0.63	0.69	+ 0.06	+ 9.5
16 Mai.....	1.436	1.40	— 0.03	— 2.0
2 Juin.....	0.78	0.72	— 0.06	— 7.6
	2.05	2.05	0	0
	1.60	1.65	+ 0.05	+ 3.1
	0.02	1.02	0	0
	0.57	0.55	— 0.02	— 3.5
				moy. ± 3.7 %
				max + 9.5 %

Observations. — Nos premiers calculs nous avaient fournis des résultats régulièrement trop faibles. L'épreuve de la solution argentique avec l'iodure de potassium nous a alors montré que le coefficient $r = 2$ théorique était trop faible et que, pour le flacon de standard du 6 mai il fallait utiliser $r = 2,3$; pour celui des 16 mai et 2 juin $r = 2,5$. Les résultats devenaient alors ceux que nous rapportons ci-dessus.

b) *Dosage de plusieurs échantillons gazeux d'un même milieu.*

Les premières épreuves dans ce sens n'ont pas été très satisfaisantes. Mais nous avons pu nous rendre compte que cela tenait au manque d'homogénéité du mélange gazeux. Nous y reviendrons (page 73).

A partir du moment où nous avons réussi à obtenir un mélange homogène, les résultats obtenus ont été ceux qui sont relevés au tableau II.

TABLEAU II

Dosage de plusieurs échantillons provenant d'un même milieu

N ^o	DATE	Unités	Ecart maxim.	N ^o	DATE	Unités	Ecart maxim.
1	2 Nov.	0.82		26	3 Déc.	1.00	0.00
2		0.835	0.015	27		1.00	0.00
3		0.825	0.005	28	20 Janv.	0.98	
4		0.825	0.005	29		1.02	0.044
5	2 Déc.	0.985		30	23 Janv.	0.94	
6		0.965	0.02	31		0.92	0.024
7		1.02		32	23 Févr.	1.405	
8		1.005	0.015	33		1.405	0.0
				34		1.41	0.005
9	5 Déc.	0.96		35	5 Mars	1.43	0.044
10		0.965	0.005	36		1.42	0.
11		0.975	0.015	37	14 Mars	1.32	
12	19 Janv.	1.005		38		1.33	0.011
13		1.025	0.02	39	31 Mai	1.045	
14		1.01	0.005	40		1.065	0.021
15	»	1.015		41	7 Juin	1.02	
16		1.025	0.010	42		1.025	0.005
17		1.03	0.015	43	6 Juillet	1.07	0.011
18	21 Janv.	1.07		44		1.06	
19		1.08	0.01	45	11 Juillet	0.945	
20		1.075	0.005	46		0.955	0.011
21	18 Févr.	1.45		47	14 Juillet	0.925	
22		1.46	0.01	48		0.94	0.015
23		1.46	0.01	49	28 Juillet	0.875	
24		1.46	0.01	50		0.91	0.035
25		1.48	0.03				

Ecart moyen : 0.012

Ces résultats nous ont permis d'apprécier à la fois la fidélité du dosage et l'homogénéité du mélange gazeux. Nous les donnons en unités de dosage. Les écarts calculés sont les écarts maxima. On serait autorisé à noter les écarts à partir d'une moyenne ; ils apparaîtraient encore moindres.

Sur 50 dosages d'échantillons provenant d'un même milieu, l'écart absolu moyen est de 0,012 en unités de dosage, correspondant à 2 centièmes de milligramme d'iodure d'éthyle.

Conclusion. — La méthode de I. STARR et J. C. GAMBLE telle que nous l'avons exposée, pour le dosage de l'iodure d'éthyle en vue de la mesure du débit cardiaque, est une méthode sûre et précise, d'application relativement aisée. Etant donné l'absence pratiquement constante d'halogènes volatils dans les gaz respirés, elle ne dose que l'iodure d'éthyle, dont les produits de décomposition eux-mêmes ne peuvent intervenir. Elle présente l'inconvénient de comporter un temps mort pour la précipitation, les dosages ne pouvant être effectués que le lendemain de l'épreuve respiratoire.

Application au dosage de l'iodure d'éthyle dans les liquides.
— Dans l'eau exempte d'halogènes, l'iodure d'éthyle peut être dosé par le même procédé. Afin d'éviter les pertes par évaporation, la solution est maniée avec une seringue; l'aiguille perfore une connexion de caoutchouc pour injecter le liquide dans un tube à gaz.

Pour appliquer leur méthode au dosage de l'iodure d'éthyle dans le sang, I. STARR et J. C. GAMBLE [582] en retirent C^2H_5I par évaporation dans le vide, et procèdent ensuite comme d'habitude. Sur neuf déterminations de 0.14 à 1.56 mgr l'erreur moyenne fût de 3 %.

MANIEMENT DE L'IODURE D'ETHYLE
A L'ETAT LIQUIDE ET A
L'ETAT DE VAPEUR

Pour manier l'iodure d'éthyle liquide, nous utilisons une seringue de verre de 2cc munie d'une aiguille de nickel pur, rincée de temps à autre à l'alcool.

Nous avons vu que l'iodure d'éthyle s'altère rapidement à l'air et à la lumière, prenant une teinte jaune par libération de l'iode. Nous n'en conservons que de faibles quantités, dans un très petit flacon jaune foncé, maintenu dans l'obscurité. DAVIES et GILCHRIST conseillent de répartir la provision en ampoules jaunes scellées : l'avis nous paraît excellent. L'iodure d'éthyle altéré doit être rejeté ou redistillé, sous peine de voir faussés tous les résultats : les équations et les coefficients établis pour des molécules d'iodure d'éthyle ne s'appliquent plus à des molécules d'iode libre.

Ayant en mains une méthode de dosage de fidélité éprouvée, il nous devenait possible d'étudier comment devait être maniée la vapeur d'iodure d'éthyle.

Echantillons gazeux. — Les échantillons pourraient être prélevés par déplacement de mercure. Mais il est fréquent qu'un peu de mercure demeure adhérent aux parois ; or il réagit, nous l'avons vu, avec l'iodure d'éthyle, bien qu'assez lentement il est vrai ; il réagit avec l'acide azotique et viendrait troubler le dosage. D'autre part, les tubes doivent avoir 250 cc au moins pour permettre des dosages suffisamment précis ; deux ou trois échantillons doivent pouvoir être recueillis presque simultanément : il faudrait donc utiliser un poids important de mercure.

Nous pratiquons nos prélèvements soit à sec par rinçage, soit par déplacement d'eau distillée. Celle-ci est conservée

dans un flacon de 2 litres à tubulure latérale ; l'ouverture supérieure porte un bouchon de caoutchouc traversé par un tube de verre coudé garni d'ouate pour maintenir l'eau à l'abri des poussières. Un tube de caoutchouc pur de 1 mètre, soigneusement nettoyé, permet de mettre ce flacon en communication avec les tubes.

Nous utilisons comme intermédiaires des raccords de verre portant en leur milieu une ampoule de 10 ou 20 cc : cette ampoule sert de regard et facilite les prélèvements, elle permet de laisser quelques centimètres cubes de gaz entre l'eau et l'échantillon. On remplit les tubes en élevant le flacon, on les vide en l'abaissant ; on règle l'écoulement à la main au moyen de la pince *inférieure*. Si l'on arrêta l'écoulement avec la pince supérieure, l'échantillon se trouverait prélevé à une pression inférieure à la pression atmosphérique.

En procédant ainsi, on pourrait redouter une erreur *par défaut*, due à la solubilisation du gaz dans l'eau distillée ; dans la pratique il n'en est rien.

I. STARR et J. C. GAMBLE, comparant les concentrations trouvées en prélevant des échantillons de 250 et 750 cc par un déplacement d'eau distillée durant 15 secondes, avec les concentrations obtenues en rinçant des tubes à sec, au moyen de 20 litres du même mélange gazeux, obtiennent le même résultat par les deux procédés :

12 h. prélèvement à sec,	concentration	1,23
12 h. 10 déplacement d'eau	—	1,24
12 h. 20 prélèvement à sec	—	1,21
12 h. 22 déplacement d'eau	—	1,22

Par déplacement lent, 11 minutes, dans des tubes larges, de 750 cc. ils observent une perte notable ; une expérience :

2 h. prélèvement à sec,	concentration	0,61
lent déplacement d'eau	—	0,49

Ils recommandent pour les déplacements lents d'ajouter 0,5 % d'*acide nitrique* à l'eau de prélèvement :

2 h. 35 eau distillée 15 sec.	concentration	1,72
eau acidifiée 6 min.	—	1,73
eau acidifiée 10 min.	—	1,69
eau distillée 15 sec.	—	1,68

En acidifiant l'eau avec 0,1 % d'*acide sulfurique* (ordinaire) pour éviter l'absorption de l'acide carbonique expiré, on provoque peut-être une très légère perte en iodure d'éthyle; nous en avons fait une épreuve :

13.V.30 — 17 h. eau distillée 10 sec.	concentration	1.00
17 h. 05 eau acidifiée 2 min.	—	0.98
17 h. 10 eau distillée 10 sec.	—	1.01

Par déplacement lent d'eau distillée en tubes de 250 cc.
nous n'avons pas, pour notre part, observé de déperdition :

18.11.28. — 17 h. 20 prélèvement rapide	concentration	1.10
17 h. 30 prélèvement en 5 min.	—	1.08
17 h. 40 prélèvement rapide	—	1.08
18 h. prélèvement en 15 min.	—	1.08
18 h. 5 prélèvement rapide	—	1.04
23.11.28. — 17 h. 50 prélèvement rapide	—	1.19
18 h. prélèvement en 10 min.	—	1.19
18 h. 15 prélèvement rapide	—	1.18

On n'introduit pas davantage d'erreur par excès en utilisant de l'eau distillée ayant servi peu de temps auparavant à des prélèvements analogues :

Le 28 novembre 1928, à 16 h. 15, 16 h. 20, 18 h. et 18 h. 05 on recueille des échantillons de gaz. A 18 h. 10, avec l'eau ayant servi à ces quatre prélèvements, on prélève l'air du laboratoire. Concentration trouvée = 0.

Par contre STARR et GAMBLE ont constaté que le séjour *prolongé* d'échantillons gazeux dans des tubes mouillés fermés par des tubes de caoutchouc et des pinces comporte une déperdition notable.

Séjour 0 h. 16	concentration	14.95	perte	
0 h. 28	—	14.98	—	—
1 h. 29	—	13.88	—	7,3 %
4 h. 29	—	13.15	—	12,2 %

Sans juger nécessaire de renouveler ces dernières expériences, nous avons adopté les deux règles suivantes :

1° ajouter aux échantillons gazeux le réactif argentique aussitôt que possible après le prélèvement; en pratique, nous n'avons jamais attendu 15 minutes.

2° remplacer, aussitôt cela fait, la fermeture à pince par un obturateur en verre enfoncé sur 5 à 6 cm. jusqu'au contact du tube à gaz.

Les épreuves sur quantités pesées démontrent qu'on évite ainsi toute déperdition.

Robinet. — HENDERSON et HAGGARD [294], STARR et GAMBLE [582] proscrivent les tubes à gaz fermés par des robinets, parce que la graisse dont ceux-ci doivent être enduits absorbe l'iodure d'éthyle et qu'ils sont exposés à fuir.

J. BRETEY les réhabilite, n'ayant observé aucune perte appréciable avec ces appareils pendant les deux heures que dure une détermination (J. BRETEY 154).

Ils ne peuvent être utilisés avec la méthode de dosage à solution nitrique concentrée.

Pertes dans le spiromètre. — La cloche des spiromètres de TISSOT est en cuivre ou en laiton nu. Il semble que certains métaux nus, fixent un peu d'iodure d'éthyle; il est probable qu'un métal humide en fixera davantage. Quoiqu'il en soit, la cloche étant alternativement plongée dans l'eau et exposée

à l'air est vouée à s'altérer rapidement. Plusieurs expérimentateurs l'ont enduite de minium [294-125]. Cependant S. WRIGHT et M. KREMER [658], ayant essayé le minium l'ont vu former avec l'iodure d'éthyle un composé d'odeur désagréable, obligeant à rincer abondamment la cloche avant chaque détermination pour ne pas incommoder le sujet, et provoquant une chute rapide de concentration. Ils attribuent ce fait à l'huile entrant dans la composition de l'enduit.

Ils recommandent un vernis nitro-cellulosique sans pigment métallique.

Nous avons enduit notre cloche extérieurement et intérieurement, après décapage, avec du vernis au bitume, qui nous a donné satisfaction.

La *chute de concentration* dans le spiromètre est fatale, mais elle est normalement assez lente pour ne troubler en rien les expériences. Elle est due très certainement d'abord à la solubilisation de l'iodure d'éthyle dans l'eau du spiromètre, qui est rapide; puis à la destruction des quantités dissoutes, qui est progressive.

Voici les pertes que nous avons observées :

- 8.XI.27. — 16 h. 30 concentration 2.86
17 h. 10 — 2.85 : perte nulle en 40'
- 2.XI.27. — 12 h. concentration 1.95
12 h. 53 — 1.91 : perte de 0.04 mgr.
250 cc. en 53'.
- 12.III.30. — 10 h. 20 remplissage du spiromètre. 0,7 cc. C²H⁵I
pour 100 litres.
11 h. 25 concentration 1.56
12 h. 25 — 1.44 : perte 0,12 mgr. par
250 cc. en 1 h.
- 20.X.27. — 16 h. 10 remplissage du spiromètre 0,5 cc. C²H⁵I
pour 100 litres.

17 h. 30 concentration 2,65

18 h. 05 concentration 2,47 : perte 0,18 mgr. par
250 cc. en 35'

La chute la plus rapide ne dépasse donc pas 0,034 par échantillon pour 10 minutes, durée d'une séance de débit cardiaque. Il est bon cependant, pour supprimer l'erreur possible de ce fait, de ne prélever l'échantillon d'air inspiré, que vers la fin de la détermination, peu de temps avant les échantillons d'air expiré et d'air alvéolaire. La chute étant plus rapide si l'eau du spiromètre est renouvelée, il y a intérêt à n'admettre de l'eau dans la cuve que pendant le remplissage; on a même recommandé d'utiliser pour cela celle qui s'écoule à la vidange et qu'on aura recueillie à cet effet.

Perte au contact du caoutchouc. -- I. STARR et J. C. GAMBLE signalaient, dès 1927, que la concentration de l'iodure d'éthyle mêlé à l'air contenu dans un sac de caoutchouc tombait avec une surprenante rapidité :

A 12 h. 35 ils rincent à 3 reprises, puis remplissent un sac de caoutchouc avec le contenu du spiromètre, de concentration = 1,46. Cinq minutes après le remplissage la concentration n'est plus que 0,94, cinq minutes plus tard = 0,71 : en 10 minutes, la concentration est tombée de 50 %.

Nous avons fait la même constatation. En mars 1927, un sac de 25 litres est rempli d'air ayant entraîné XXV gouttes de C_2H_5I soit 20 mgr. par litre, ou 5 mgr. par 250 cc. La concentration trouvée est 1,1 mgr. soit une chute de 3,9 mgr., de l'ordre de 80 % de la concentration théorique.

S. WRIGHT et M. KREMER en 1927 [658] ont observé une chute de 50 % en 20 minutes dans un sac de Douglas. Il est clair qu'on ne peut utiliser de sac de caoutchouc pour aucune des manipulations.

Les tubes de caoutchouc eux-mêmes doivent être proscrits absolument.

I. STARR et J. C. GAMBLE faisant passer à travers un tube de caoutchouc de 6 mètres de long et 0,3 cm. de diamètre intérieur, le mélange du spiromètre, à raison de 500 cc. par minute, notent les chiffres suivants :

Concentration du spiromètre 1,46.

Echantillons au delà du tube 1,39; 1,38. •

Différence — 0,075 soit 5 %.

Nous avons observé des pertes plus importantes, et cela probablement parce que le caoutchouc que nous employions était de moins bonne qualité : nos essais ont porté sur les tubes que nous avions projeté d'utiliser comme tubes inspiratoire et expiratoire, réunis bout à bout par un raccord de verre; longueur totale 1 m. 40; section 2 cm. L'ensemble était d'abord rincé par une dizaine de litres de mélange gazeux provenant directement du spiromètre, puis un tube à échantillon était adapté à l'extrémité de la tubulure et rempli par déplacement d'eau. Aussitôt après, ou immédiatement avant, un échantillon était prélevé au spiromètre.

18 Oct. — Spiromètre : 2,37.

au delà tubulure caoutchouc 2,25; perte 0,12 mgr. par 250 cc., soit 5,3 %.

20 Oct. — 17 h. 38 Spiromètre 2,65.

au delà tubulure 1 m. 40 $\times$ 2 cm. 2,20; perte 0,45 = 20 %.

20 Oct. — 18 h. la tubulure de caoutchouc est remplacée par un tube de verre de 1 m. 20 $\times$ 2 cm :

Spiromètre 2,45 : écart inférieur à l'erreur probable.

Concentr. 2,47 :

24 Oct. — Spiromètre : 1,75.

Tubes caoutchouc 1 m. 40 $\times$ 2 cm : 1,57; perte 0,18 = 10 %.

Tubes caoutchouc 0 m. 60 $\times$ 0 cm. 7 : 1,55; perte 0,20 = 11,4 %.

Sur quatre épreuves, les pertes par passage de gaz à travers un tube de caoutchouc sont donc en moyenne de 10 %, avec de grandes variations, allant de 5 à 20 %.

C'est là de quoi infirmer absolument une détermination de débit cardiaque, où l'on utiliserait de tels tubes comme tubes respiratoires :

La perte porte toute entière sur la concentration expirée. Supposons une concentration inspirée de 1,50, expirée réelle de 1. Différence : $1,50 - 1 = 0,50$, quantité absorbée. Si la concentration expirée est diminuée de 20 %, elle ressort à 0,80 et la quantité absorbée à $1,50 - 0,80 = 0,70$, c'est-à-dire que cette dernière est majorée de 20 pour 50 ou 40 *pour cent* : le débit cardiaque est majoré dans la même proportion.

C'est bien ce qu'estiment H.-W. DAVIES et A.-R. GILCHRIST [125] qui écrivent : « comme les tubes inspiratoire et expiratoire réagissaient tous deux avec la vapeur, la quantité d'iode apparemment absorbée par le sujet était trop élevée, une partie étant absorbée par le sujet était trop élevée, une partie étant absorbée par le caoutchouc, une partie par le malade, de sorte que le débit circulatoire apparent était parfois plus que double du débit réel. Cette difficulté fut surmontée en employant du tube métallique flexible de même calibre. Depuis cette modification, nos estimations du débit circulatoire ont été plus constantes et de même ordre que celles qui sont obtenues par d'autres moyens ».

Ces constatations nous ont amené à réduire au minimum le caoutchouc pouvant se trouver au contact de l'iodure d'éthyle; pratiquement, à quelques raccords de tubulures et aux clapets de nos valves.

Tuyaux métalliques flexibles. — Nous avons d'abord remplacé les tubes de caoutchouc par des tubes de verre, articulés au moyen de raccords de caoutchouc; nous avons enfin adopté les tuyaux métalliques flexibles de 2 cm. de diamètre intérieur pour les tubes inspiratoire et expiratoire, de 6 ou 8 mm. de diamètre pour le prélèvement alvéolaire automatique.

L'étanchéité de ces tubes varie avec leur construction. Les tubes sans joint ne sont pas étanches. Les tubes à pression sont lourds. Les tubes à joint de caoutchouc nous ont donné satisfaction. Le joint n'est pratiquement pas accessible au gaz traversant le tube et l'étanchéité, si elle n'est pas absolue, est amplement suffisante, nous nous en sommes assuré, pour les pressions et dépressions respiratoires, qui n'atteignent pas 3 cm. d'eau.

Pour estimer l'absorption par les parois de ces tubes, nous les avons fait traverser par le mélange gazeux venant du spiromètre à raison de 10 l. par minute; le gaz arrivait à un flacon mélangeur de 5 litres, dont le rinçage est assuré après un débit de 30 litres (p. 80); c'est là qu'étaient prélevés les échantillons.

Nous avons constaté d'abord une déperdition surprenante, de l'ordre de celle que produit le caoutchouc (28 et 30 nov). Elle était due à ce que la machine qui fabrique ces tubes ourle le métal sous écoulement d'huile; on les nettoie à l'extérieur, il reste de l'huile à l'intérieur; c'est cette huile qui absorbait la majeure partie de l'iodure d'éthyle.

Après dégraissage, l'aluminium nu absorbe, ou adsorbe, encore un peu. Enduit de minium (préparé sans huile) il ne provoque plus de déperdition. L'acier galvanisé, sans enduit intérieur semble satisfaisant. Voici nos chiffres :

28 nov.	Aluminium 2 m × 2 cm.	concentration dans le mélangeur après 60 litres :	2.18
		déperdition : — 0.14 = 6 %	
	Spiromètre.....		2.32
30 nov.	Aluminium 2 m × 2 cm.	mélangeur après 45 litres :	2.30
	non dégraissé	déperdition : — 0.25	
	Spiromètre.....	2.52	} moy. 2.55
	Spiromètre.....	2.58	
	Aluminium 1 m × 2 cm.	mélangeur après 50 litres :	2.37
	non dégraissé	déperdition : — 0.18	

12 déc.	Aluminium 1 m x 2 cm.	mélangeur après 40 litres :	2.08
	dégraissé, nu	déperdition : — 0.06 soit 1/3	
		de — 0.18 avant dégrais.	
	Spiromètre.....		2.14
	Même tube	après 70 litres :	2.08
	Spiromètre.....		2.14
16 déc.	Aluminium 1 m x 2 cm.	mélangeur après 40 litres :	2.00
	enduit de minium		
	Spiromètre.....		2.00
	Acier galv. 1 m x 2 cm.	mélangeur après 45 litres :	2.05
	dégraissé, nu		
	Spiromètre.....		2.08
	Spiromètre.....		2.07

L'absorption par l'acier galvanisé est de l'ordre des erreurs d'analyse : nous l'avons employé tel quel pour le tube inspiratoire; il serait plus sûr de l'enduire. Le tube d'aluminium protégé nous sert de tube expiratoire; l'enduit au minium a l'inconvénient de diminuer beaucoup sa souplesse.

Nous avons comparé également l'absorption par un tube de verre articulé de petit diamètre et par un tube d'acier galvanisé nu de même dimension. L'échantillon était prélevé à sec par rinçage.

2 déc.	Tube verre articulé 8 mm. rinçage 6 l.	2.43 — 0.05 mgr.
	Spiromètre	2.48
	Tube acier galv. 8 mm. rinçage 6 l.	2.34 — 0.04 mgr.
	Spiromètre	2.38

Les écarts sont ici de l'ordre des écarts par manque d'homogénéité du mélange gazeux, la mise au point de celle-ci n'étant pas encore réalisée.

Nous utilisons pour le prélèvement alvéolaire automatique ce tube d'acier galvanisé nu.

AIR INSPIRE

Le Spiromètre. Nous utilisons le spiromètre de Tissot, qui est un excellent appareil. Sa cloche est équilibrée par un contrepoids formé d'un long tube de verre. Un siphon remplit ce tube aux dépens de la cuve à eau à mesure qu'il s'abaisse ; ainsi la masse absolue du contrepoids augmente en même temps que la masse relative de la cloche qui sort de l'eau. L'eau de la cuve est maintenue à niveau constant. Notre cloche contient 100 litres : c'est un peu insuffisant pour des recherches étendues ; la graduation est établie au quart de litre. On peut y lire 100 à 125 cc. Il s'ensuit que sur deux lectures l'erreur maxima est de l'ordre de 5 pour 1000, ce qui est très faible. Bien que la lecture en soit un peu moins précise, un appareil de 200 litres conviendrait mieux.

La tubulure de l'appareil est commandée par un robinet à voie unique, et bifurquée immédiatement au delà. Un robinet à deux voies serait préférable. Nous avons orienté verticalement la branche latérale, et nous avons fait faire un tube de verre de 2 cm de diamètre s'y raccordant avec un raccord de caoutchouc. Ce tube s'élève verticalement sur 50 cm environ, puis s'infléchit en une branche horizontale. Sur celle-ci est soudé un ajutage de verre qui permet la prise d'échantillons. Par rotation de la branche verticale autour de son axe, grâce à un serrage modéré du raccord de caoutchouc, l'orifice utile du spiromètre peut s'orienter à volonté, et l'on peut réduire ainsi à 1 mètre la longueur de chacun des tubes métalliques d'inspiration et d'expiration. Ceux-ci portent à chaque extrémité un raccord de caoutchouc qui leur est fixé de façon strictement étanche.

Un bouchon adapté à la branche directe de la tubulure propre du spiromètre permet d'obturer celle-ci pendant l'épreuve, ou de faire respirer au sujet l'air de la pièce, le robinet une fois fermé.

Préparation du mélange gazeux, son homogénéité. · Pour préparer le spiromètre, on abaisse la cloche pour en chasser l'air ; on adapte à la tubulure d'admission une ampoule où l'on introduit la quantité convenable d'iodure d'éthyle et que l'air devra traverser pour pénétrer dans la cloche pendant qu'on abaissera lentement le contrepoids.

En pratiquant ainsi, l'admission d'une dizaine de litres suffit à vaporiser le liquide, la fin du remplissage s'opère avec de l'air pur. Il s'ensuit que le mélange contenu dans le spiromètre ne présente aucune homogénéité ; la vapeur d'iodure d'éthyle est lourde et diffuse lentement.

En 30 minutes, l'homogénéité n'est pas réalisée par diffusion spontanée :

27 Juin.	18 h.	Graduat. 99.	Remplissage.	Aucun brassage.	
	18 h. 05	Graduation 95.	concentration	2.67	
		temps écoulé	0 h. 05'		
	18 h. 15	Graduation 45.	2 tubes prélevés	2.72	
			ensemble	2.62	
		temps écoulé	0 h. 15'		
	18 h. 20	Graduation 15.	2 tubes prélevés	2.50	
			ensemble	2.65	
		temps écoulé	0 h. 30		

J. BRETEY cite les chiffres analogues [75].

Au bout d'une heure, la diffusion s'améliore. Voici nos chiffres :

12 Déc.	15 h. 15	Graduat. 99	Remplissage,	aucun brassage.	
	16 h. 20	Graduat. 80	concentrat.	2.03	temps 1 h. 05
	16 h. 25	— 40	—	2.14	— 1 h. 15
	16 h. 30	— 10	—	2.14	— 1 h. 15

Au bout d'une heure et demie, la diffusion spontanée est complète.

13 Déc.	— 15 h. 50	Graduat. 95	Remplissage, aucun brassage.
	17 h. 05	— 80	concentrat. 2.06 temps 1 h. 15
	17 h. 10	— 30	— 2.06 — 1 h. 20

23 Déc.	— 14 h. 45	Graduat. 90	Remplissage, aucun brassage.
	16 h. 20	— 80	concentrat. 1.94 temps 1 h. 30
	16 h. 25	— 40	— 1.95 — 1 h. 35

La plupart des auteurs semblent avoir éprouvé de la difficulté à homogénéiser rapidement le mélange gazeux [658]. Ils ont généralement installé un ventilateur sur la cloche, moteur à l'extérieur. J. BRETEY, observant qu'à cela nuisait à l'équilibre de la cloche et augmentait à la fois son espace mort et son inertie, adopte une turbine de soufflerie extérieure au spiromètre, dont les tuyaux de départ et de retour aboutissent dans le corps mort. Cette solution opère certainement un brassage très actif; peut-être risque-t-elle d'entraîner quelques fuites et une certaine absorption par l'huile de la turbine.

Nous utilisons pour notre part un ventilateur dont l'ailette, montée sur le corps mort du spiromètre est entraînée par un flexible fixé d'autre part au moteur. Celui-ci est un moteur de ventilateur ordinaire et repose sur le sol. L'hélice est montée de façon à surplomber par son bord l'orifice central d'adduction d'air; de la sorte elle dispose, au moins pendant l'admission, d'une alimentation suffisante pour avoir un bon rendement; d'autre part, elle fait appel d'air et peut réaliser, à elle seule, un véritable gonflage de la cloche. Nous accélérons ce gonflage en ajoutant au contrepoids un poids de 1 kg; il s'opère ainsi, en 5 minutes, d'une façon absolument automatique.

Les auteurs employant un ventilateur ont généralement insisté sur la nécessité de le laisser en route 20 minutes, voire pendant toute la durée de l'inhalation, si l'on veut s'assurer de l'homogénéité. Nous avons pu réaliser celle-ci en un temps beaucoup plus court, en nous attachant à répartir l'admission

de l'iodure d'éthyle *sur toute la durée du gonflage*. Pour y parvenir, on pourrait imaginer d'excellents carburateurs. Nous nous sommes contenté d'un simple artifice : notre ampoule-carburateur porte une rigole longitudinale, à bords abrupts, à fond horizontal. La surface du liquide exposée au courant d'air demeure ainsi la même pendant toute la vaporisation. Sa dimension a été déterminée par tâtonnements. L'évaporation commence aux premiers litres et s'achève aux derniers litres admis. Les chiffres ci-dessous montrent qu'on obtient ainsi en peu de temps un mélange satisfaisant.

19 Janv. — 17 h.	graduat.	90	remplissage,	ventilateur	10 min.
17 h. 10	—	90	concentrat.	1.99	temps 0 h. 10'
17 h. 15	—	45	—	1.95	— 0 h. 15'
17 h. 20	—	10	—	1.98	— 0 h. 20'

23 Févr. — 17 h.	graduat.	95	remplissage,	ventilateur	20 min.
					au total.
17 h. 25	graduat.	80	concentrat.	1.37	temps 0 h. 25'
17 h. 30	—	35	—	1.37	— 0 h. 30'
17 h. 35	—	95	remplissage,	ventilateur	15 m.
					au total.
17 h. 50	—	71	concentrat.	1.19	temps 0 h. 15'
18 h.	—	45	—	1.18	— 0 h. 25'
18 h. 15	—	20	—	1.18	— 0 h. 40'

Nous avons coutume de laisser le ventilateur en route pendant 20 minutes, admission comprise. L'expérience est ensuite poursuivie **moteur arrêté**.

Ce dispositif oblige à limiter l'enfoncement de la cloche par des butées pour ne pas écraser l'hélice, ce qui entraîne la création d'un espace nuisible de 3 litres environ. Il est bon d'autre part de limiter son ascension (graduation 96) pour qu'elle ne sorte pas de l'eau à la fin d'un gonflage rapide. On

ne dispose donc pas de toute la capacité de la cloche : raison de plus pour adopter un spiromètre de 200 litres.

DAVIES et GILCHRIST, pour améliorer leur mélange, interposent un flacon mélangeur sur la tubulure d'inspiration. La détermination ne peut commencer qu'après son rinçage, c'est-à-dire après l'inspiration de 30 à 40 litres. Cette adjonction ne nous a pas paru nécessaire.

Concentrations utilisées. — Voici les concentrations utilisées par quelques expérimentateurs :

Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD — 0,2 à 0,25 cc C_7H_5I p. 100 lit.

I. STARR et J. C. GAMBLE — 0,4

H. W. DAVIES et A. R. GILCHRIST — 0,2 à 0,3

W. WRIGHT et M. KREMER — 0,2 à 0,5

J. BRETEY — 0,35 à 0,5

Après avoir utilisé 0,5 cc, nous nous sommes maintenus à une concentration un peu plus élevée : 0,7 à 0,8 cc. pour 100 litres d'air. Mais il ne faut pas s'attendre à retrouver la concentration théorique, 0,8 cc correspondent à 15,2 mgr par litre ou 3,8 mgr par échantillon de 250 cc. Les concentrations *réelles* correspondantes déterminées par dosage étaient de 2 à 2,2 mgr par tube, 8 à 9 mgr par litre d'air inspiré. Cette quantité peut être précipitée dans de bonnes conditions par 2 cc de solution argentique qui correspond à 4 mgr d'iodure d'éthyle.

Concentration et précision du dosage. Nous avons délibérément élevé nos concentrations jusqu'à ces chiffres pour ne pas réduire à l'excès les quantités à doser dans les échantillons les moins concentrés, ceux de l'air alvéolaire. En présence de quantités très faibles en effet, l'erreur absolue probable du dosage, laquelle n'est pas réductible, risque de provoquer une erreur relative considérable dans l'appréciation du débit.

Nous en donnons un exemple numérique.

Expérience du 5 avril 1928 - Spiromètre de 100¹0,5cc C²H⁵I

Air inspiré.....	$n_1 = 1,355$
Air expiré	$n_2 = 1,75$
Air alvéolaire.....	$n_3 = 1,865$
Accord des solutions.....	$b = 1,95$
Volume inspiré.....	$S = 53,625$ litres
Temps	$t = 11$ minutes.

$$D = \frac{n_2 - n_1}{b - n_3} \times \frac{S}{2t} = \frac{21,18}{1,87} = 11,3$$

une goutte de la microburette fait presque 2 centièmes de centimètre cube. Admettons pour n_3 une erreur absolue de 0,025, correspondant à une erreur de 5 centièmes de milligramme en iodure d'éthyle, minime par conséquent. Supposons que le chiffre réel soit :

$n^3 = 1,84$ au lieu de 1,865. Le calcul, conduit avec ce chiffre donne pour le débit cardiaque :

$$D = 8,7 \text{ au lieu de : } 11,3$$

erreur absolue 2¹6 erreur relative 29 %.

Nous ne pensons pas qu'une erreur de cette importance ait été ouvent commise et l'examen de nos résultats numériques, dans leur ensemble, n'en donne pas l'impression. Mais elle est théoriquement possible.

Or, l'erreur de cet ordre a une répercussion qui diminue très vite à mesure que les concentrations augmentent, c'est pourquoi, au risque d'augmenter l'importance du retour par le sang veineux, nous ne nous sommes pas maintenus aux concentrations précédemment utilisées, de l'ordre de 0,4 cc, pour 100 litres et avons délibérément adopté l'ordre de 0,8 cc pour 100 litres.

Concentration et valeur adoptée pour le coefficient K. -- Si la courbe d'absorption de l'iodure d'éthyle par le sang est

bien une droite, K ne varie pas avec la concentration. Il en va autrement si c'est une courbe. D'autre part, nous avons systématiquement admis que le retour par le sang veineux était une fraction définie de la concentration artérielle. Il est possible aussi que cette fraction varie avec la concentration, nous y reviendrons. Pour ces deux raisons, il est sage jusqu'à plus ample informé :

1° De se tenir dans la zone des concentrations qui ont fourni pour la valeur du débit des chiffres comparables à ceux de la méthode à l'acide carbonique. 2° De suivre le conseil de STARR et GAMBLE et une fois qu'on l'a adoptée, d'utiliser toujours la même concentration ; si les chiffres absolus risquent de mériter révision, les chiffres comparatifs auront ainsi conservé leur valeur.

Pour obtenir toujours la même concentration dans la cloche, il ne faut d'ailleurs pas vaporiser toujours la même quantité de substance. Si l'eau du spiromètre a été renouvelée, la chute de concentration peut atteindre de 10 à 35 % ; elle sera beaucoup plus faible après plusieurs épreuves successives :

L'exemple suivant montre qu'en utilisant, à 1 heure d'intervalle, la même quantité d'odure d'éthyle, on obtient la seconde fois une concentration de 25 % plus élevée.

13 Juil. 28. — 16 h. vaporisé 0,8 cc	$n^1 = 0,90 = 2,2$ mgr
17 h. — 0,8 cc	$n^1 = 0,66 = 2,68$ mgr
	différence 25 %

AIR EXPIRE

Le tube branché sur la valve respiratoire conduit l'air expiré dans un flacon mélangeur de 5 à 6 litres. Le rinçage d'une plus grande capacité nous paraîtrait exiger un volume d'air trop élevé.

Celui que nous utilisons est un flacon de 6 litres à large

ouverture obturée par un liège que traversent 4 tubulures de verre.

1° Tube amenant l'air expiré, de 2 cm de diamètre, plongeant au fond du flacon.

2° Tube de sortie de même diamètre, ne s'enfonçant que de quelques centimètres et s'ouvrant à l'extérieur.

3° Tube de 0,6 cm de calibre intérieur plongeant vers le centre du flacon, et coudé à l'extérieur pour permettre le prélèvement des échantillons de 250 cc.

4° Tube semi-capillaire, de 0,2 cm de calibre intérieur, s'enfonçant jusqu'au même niveau et destiné aux prélèvements gazeux pour les dosages O_2 et CO_2 .

Rincage. — Nous avons observé qu'un récipient traversé par un courant gazeux est habituellement rincé à partir du moment où il a été parcouru par 6 fois son volume de gaz. Les chiffres ci-dessous montrent qu'à partir de 40 litres, on dispose d'une bonne marge de sécurité :

5 Déc. 27. — 1° écoulement à travers le

flacon mélangeur	40 lit. concentr.	2.00
	spiromètre	2.00

2° écoulement à travers le

flacon mélangeur	45 lit. concentr.	2.05
	spiromètre	2.07

30 oct. — 3° écoulement à travers le

flacon mélangeur	68 lit. concentr.	2.30
	spiromètre	2.275

Volume respiré. Corrections. — Il serait facile de mesurer le volume de l'air expiré en installant, au-delà du mélangeur, un compteur à gaz de fidélité éprouvée. On augmenterait ainsi la précision de la détermination.

Pour le calcul du débit cardiaque, nous avons supposé que le volume expiré était égal au volume inspiré. Cela est

exact quand le *quotient respiratoire* atteint l'unité. Mais lorsque $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2} = 0,70$, on commet ainsi une erreur de l'ordre

de 750 à 1.500 cc. sur le volume expiré en 10 minutes, soit environ 2 %. Cette erreur, qui surestime l'iodure d'éthyle expiré, sous-estime son absorption, et donne pour le chiffre du débit une légère erreur *par défaut*. C'est-à-dire que, lorsque le quotient respiratoire est nettement inférieur à l'unité, les chiffres trouvés peuvent être considérés comme un peu bas.

On pourrait encore, lorsque les échanges respiratoires sont mesurés, opérer la correction par le calcul en prenant garde toutefois de ne pas introduire une erreur d'expérience pour corriger une erreur systématique.

Par contre, aucune correction de *température* et de *pression* n'est nécessaire. Le flacon mélangeur et la cloche spirométrique baignant tous deux dans l'air de la pièce, il s'ensuit que les échantillons sont recueillis à la même température. Il en va de même pour l'échantillon alvéolaire. Voici un contrôle des températures effectué par une chaude journée :

29 juin — air autour du tube à air alvéolaire	28°
gaz dans la cloche pendant l'expér.	28°3
gaz dans le mélangeur pendant »	28°5

Notons qu'un léger échauffement du mélangeur par l'air expiré tendrait à compenser l'erreur due au quotient respiratoire. Il est nécessaire de veiller à ce qu'aucun des appareils ne subisse aucun échauffement particulier.

L'air de la cloche se trouvant au contact de l'eau, est saturé de vapeur d'eau comme l'air expiré refroidi à la même température et l'air alvéolaire.

La cloche étant équilibrée, l'échantillon prélevé à son intérieur se trouve à la pression atmosphérique comme l'air du mélangeur et, nous le verrons, le tube d'air alvéolaire

Assurément les *volumes respirés*, pour être comparables

entre eux devraient être corrigés et la correction est obligatoire pour la mesure des échanges respiratoires (page 107). Mais ces volumes ne nous servent ici qu'à dénombrer des milligrammes d'iodure d'éthyle que le dosage mesure en poids : les valeurs du débit cardiaque obtenues avec cette technique restent donc entièrement comparables d'un jour à l'autre, même en l'absence de corrections.

AIR ALVEOLAIRE

Il est impossible d'aborder utilement l'étude des techniques respiratoires pour la mesure du débit cardiaque sans s'être formé une idée claire de l'air alvéolaire et de l'espace mort respiratoire, notions étroitement connexes.

Les premières voies respiratoires, nez, bouche, trachée, bronches, ne sont pas revêtues d'alvéoles; elles ne participent pas aux échanges gazeux. Il s'ensuit que l'air qui les remplit à la fin d'une inspiration, est rejeté au début de l'expiration suivante sans avoir été modifié autrement que par addition de vapeur d'eau. L'espace ainsi perdu pour les échanges respiratoires est *l'espace mort*, « dead space », *l'espace nuisible*. On s'en est d'abord formé une notion anatomique; on a pensé qu'il serait possible de mesurer son volume en moulant sur le cadavre les cavités aériennes accessibles aux préparations solidifiables. LOEWY procédant de la sorte, en 1891, [435] estima à 145 cc. le volume moyen de l'espace nuisible.

D'autre part, si l'on recueille plusieurs échantillons d'air expiré au cours d'une même expiration profonde et brève et qu'on y dose l'acide carbonique, on constate que le pourcentage de celui-ci augmente d'abord rapidement pendant l'expiration des 600 premiers centimètres cubes. Au delà de 800 cc le pourcentage que l'acide carbonique demeure constant dans l'air expiré, que l'expiration soit poussée aussi loin qu'on voudra. (Fig 2).

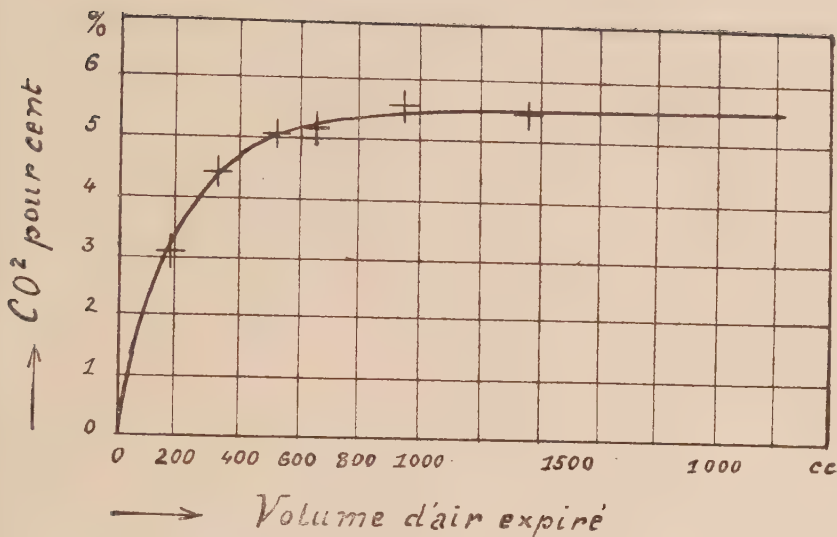


Fig. 2. Teneur en CO₂ de l'air expiré selon la profondeur de l'expiration (1)

Cela signifie d'abord que 600 à 800 cc. sont nécessaires et suffisants pour laver l'espace mort.

Cela signifie encore qu'au point de vue de la ventilation, le poumon alvéolaire fonctionne, non pas comme un *défilé* respiratoire, où l'air serait d'autant plus vicié qu'il est plus profondément situé, mais comme une *poche* respiratoire où, en tous les points, l'air a la même composition, J.-S. HALDANE, s'appuyant sur les reconstructions microscopiques de W.-S. MILLER, considère que le mode de ramification des canaux alvéolaires explique ce fait, ramification en touffe et non plus ramification dichotomique comme celle des bronches, bronchioles et bronchioles respiratoires.

Cette importante constatation une fois faite, on pouvait considérer les voies aériennes comme constituées de deux étages absolument distincts au point de vue physiologique;

1) Les chiffres qui ont servi à l'établissement de cette courbe représentent des moyennes de plusieurs déterminations effectuées par J. S. Haldane, en donnant l'ordre d'expirer rapidement, à la fin de l'expiration.

l'étage des canaux d'adduction d'air, où ne s'effectuent pratiquement pas d'échanges respiratoires et dont les capacités totalisées représentent le volume de l'espace mort; l'étage du poumon alvéolaire, uniformément ventilé. L'espace mort est plein d'air pur à la fin de l'inspiration; le début de l'expiration chasse cet air pur, s'y mêlant d'abord, puis s'y substituant de plus en plus complètement; l'espace mort est totalement rincé après l'expiration de 800 cc.; au delà, le sujet n'expire plus que de l'air *alvéolaire*, qui peut être considéré comme provenant des sacs alvéolaires anatomiques.

Si le volume de l'espace mort est connu, et les mesures sur le cadavre semblaient permettre de fixer sa valeur (145 cc. en moyenne, d'après LOEWY), il devient dès lors facile de calculer la composition de l'air alvéolaire à partir de la composition et du volume de l'air expiré. Si 1.000 cc d'air expiré contenant n % de CO₂, m % d'O₂, sont formés de 145 cc. d'air pur (espace mort) et de 1.000 — 145 cc. d'air alvéolaire, définir la composition de celui-ci, c'est résoudre un simple problème de mélanges.

Mais le volume de l'espace mort est-il suffisamment constant, d'un sujet à l'autre, et chez le même sujet dans tous les cas, pour qu'un tel calcul soit toujours exact? « Pour obtenir une connaissance précise de la composition de l'air alvéolaire, il semblait désirable de faire des déterminations directes. La méthode décrite par PRIESTLEY et moi-même [244] consiste simplement à faire une expiration vive et profonde à travers un tube d'environ 4 pieds de long et un inch (1,8 cm) de diamètre et pourvue d'une embouchure de verre que l'on ferme avec la langue à la fin de l'expiration » (HALDANE, *Respiration*). Prélevant alors les derniers centimètres cubes de cette expiration profonde, y dosant l'oxygène et l'acide carbonique, J. S. HARDANE et J. G. PRIESTLEY allaient faire des constatations d'une grande portée.

Tout d'abord, si l'on donne au sujet l'ordre d'expirer dès la fin d'une inspiration, on constate que l'air alvéolaire, un

peu dilué par l'air inspiré, est un peu moins riche en CO_2 que si l'on donne l'ordre d'expirer profondément juste à la fin d'une expiration. Lorsque le type respiratoire est normal, l'écart n'est cependant pas très grand; voici les moyennes de 12 mesures d'après J.-S. HALDANE.

CO_2 alvéolaire fin de l'inspiration	5,54 %
CO_2 alvéolaire fin de l'expiration	5,72 %

Moyenne 5,63

La composition de l'air alvéolaire est donc assez fixe au repos, et s'écarte peu d'une valeur moyenne.

Mais, fait remarquable, cette composition moyenne de l'air alvéolaire varie elle-même très peu d'un sujet à l'autre et ne varie pour ainsi dire pas chez un même sujet, au repos, pourvu que le type respiratoire ne soit pas artificiellement altéré : la composition de l'air alvéolaire moyen semble être une véritable constante physiologique.

D'autre part, cette composition moyenne de l'air alvéolaire est fidèlement reflétée par celle du sang hématosé. Il fallait s'y attendre : la nappe sanguine des alvéoles est étendue sur une surface qu'on estime à 70 mètres carrés; elle n'est séparée de la nappe gazeuse que par la paroi alvéolaire. Etant donné ce que l'on sait de la diffusion des gaz, on conçoit que l'équilibre gazeux s'établisse pour ainsi dire instantanément entre l'air pulmonaire et le sang pulmonaire. En fait, si l'on mesure *les tensions* de l'oxygène et de l'acide carbonique dans le sang prélevé par ponction artérielle, on constate qu'elles sont identiques aux tensions de ces mêmes gaz dans l'air alvéolaire moyen défini comme nous l'avons fait. Tout donne à penser que l'équilibration de n'importe quel autre gaz s'effectue de la même façon.

Ces découvertes importantes allaient permettre à HALDANE et PRIESTLEY, bientôt suivis par de nombreux chercheurs,

de serrer de près le problème de la régulation de la respiration. Ils découvraient que si l'air alvéolaire présente pareille constance, c'est que le centre respiratoire y veille avec diligence. Mais aussi avec dilection : ce que l'organisme tend à maintenir constant, ce n'est pas l'oxygène, c'est *l'acide carbonique alvéolaire*; et ce n'est pas le pourcentage de celui-ci, c'est sa *tension partielle*. Ces notions forment la base de la conception actuelle de la régulation de l'équilibre acido-basique du sang. Nous n'y insisterons pas, ceci n'est plus notre sujet.

Les faits nouveaux concernant l'air alvéolaire allaient retentir sur la notion d'espace mort. On possédait une technique sûre permettant d'analyser l'air alvéolaire; les rôles se trouvaient renversés : c'est à partir de sa composition, et de la composition de l'air expiré qu'on allait pouvoir, en les confrontant, calculer l'espace nuisible. Problème de mélanges un peu différent, mais non moins simple que le précédent.

J. S. HALDANE à Oxford, d'une part et d'autre part Y. HENDERSON, CHILLINGWORTH et WHITNEY à Yale, parvenaient à la fois, en 1921, à cette conclusion : l'espace mort n'est aucunement fixe. S'il est de 100 cc. pour une respiration superficielle, il peut atteindre 1.000 cc. pour une inspiration profonde. Il semble qu'alors les voies respiratoires se dilatent mécaniquement pendant l'inspiration; non pas sans doute les bronches, mais les canaux intermédiaires à celles-ci et aux alvéoles, les « canaux alvéolaires » et les « atria » de MILLER.

Il est donc vain de partir d'une valeur de l'espace mort pour calculer la composition de l'air alvéolaire.

Non seulement l'espace mort n'est pas constant, mais la conception anatomique qu'on s'en fait n'est qu'un schéma. Il n'y a pas de point de démarcation entre l'air pur et l'air alvéolaire; les alvéoles apparaissent déjà sur la paroi des bronchioles respiratoires, elles se font de plus en plus nom-

breuses à mesure qu'on approche des sacs alvéolaires, qui en sont entièrement revêtus. De là, une zone de transition.

D'ailleurs, la diffusion gazeuse intervient pour estomper les frontières, et l'on constate que l'espace mort pour l'oxygène est plus grand qu'il ne l'est pour l'acide carbonique, 25 fois plus diffusible.

L'espace mort respiratoire n'est donc pas une réalité anatomique : c'est une notion physiologique; notion physiologique précieuse à plus d'un titre et dont il nous fallait préciser la signification.

*
**

La technique de HALDANE et PRIESTLEY a permis de donner tout son sens à la notion d'air alvéolaire. Elle est, et demeurera, la technique fondamentale de « l'air artériel ». Lorsqu'elle est correctement appliquée, elle fournit en deux expirations, 20 à 50 cc. d'air alvéolaire moyen qui est réellement en équilibre gazeux avec le sang artériel. A et M. KROGH en 1910 [384] A.-V. BOCK et H. FIELD en 1924 [52] en ont fourni la confirmation expérimentale pour les cas physiologiques, L. DAUTREBANDE en 1926 [117] pour de nombreux cas pathologiques. Ce point n'est plus guère contesté aujourd'hui que pour quelques cas particuliers.

Cette technique peut parfaitement être utilisée pour déterminer la concentration artérielle de l'iodure d'éthyle. Nous l'avons fait plusieurs fois, aux fins de comparaison. J.-W. MOORE, W.-F. HAMILTON et J.-M. KINSMAN l'ont fait systématiquement en 1926 [492], J. BRETEY en 1931 [75].

Mais le procédé présente l'inconvénient de réclamer la collaboration attentive du sujet, et cela à d'assez nombreuses reprises si l'on veut obtenir un échantillon d'un certain volume. On ne parvient pas toujours à réaliser l'éducation nécessaire.

De nombreuses variantes ont été imaginées visant à parfaire la généralisation de cette épreuve.

Plusieurs auteurs ont notamment proposé de recueillir les derniers centimètres cubes d'une série d'expirations normales, pourvu que celles-ci fussent assez profondes. Ainsi J. LINDHARD en 1911 [427]; W.-M. BOOTHBY et F.-W. PEABODY en 1914 [63]; L. LOEB en 1920 [434]; W. TRENDLENBURG en 1921 [623]; L. SCHALL en 1921 [554].

On conçoit que l'on puisse obtenir ainsi des résultats corrects. En se reportant à la courbe fig. 2 construite d'après les chiffres de J. S. HALDANE sur une série d'échantillons prélevés à la fin de *l'inspiration*, on constate que si cette courbe n'est horizontale qu'à partir de 800 cc., elle l'est déjà presque à partir de 600 cc. expirés.

D'autre part, cette courbe est la courbe d'un sujet et il paraît certain que d'autres sujets, ayant un espace mort plus faible, verraient la région horizontale de leur courbe commencer plus tôt. Enfin l'air HALDANE-PRIESTLEY, il ne faut pas l'oublier est une moyenne, de deux, ou mieux, de plusieurs échantillons, inspiratoires et expiratoires. La courbe des échantillons expiratoires serait située un peu au-dessus de celle de notre figure. Une courbe qui serait construite sur des expirations normales serait encore différente et, pour une bonne part, intermédiaire aux deux précédentes.

On conçoit dès lors que, lorsque l'air courant du sujet est suffisant par rapport à son espace mort, la concentration obtenue après une série d'expirations normales de 500 à 600 cc. soit celle de l'air alvéolaire moyen.

La vérification d'ailleurs en est facile : le test de l'air alvéolaire, c'est sa concentration en CO_2 .

En comparant cette concentration dans l'air alvéolaire HALDANE-PRIESTLEY et dans l'air *expiré terminal* on juge la valeur de celui-ci. Les chiffres que nous donnons plus loin montrent que la concordance est réalisée, à moins de 3 %

près en moyenne, non pas dans tous les cas, mais plus souvent encore qu'on ne le suppose.

C'est dans cet esprit que Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD, ont imaginé un dispositif très simple qui permet de prélever automatiquement l'air expiré terminal. Nous l'avons délibérément adopté pour notre expérimentation, comme nous avons adopté l'estimation forfaitaire du retour veineux, parce que s'il se révélait efficace, il devait achever de rendre la méthode à l'iodure d'éthyle très commodément utilisable en clinique. Encore fallait-il définir les conditions d'application de cette technique.

Le dispositif automatique

Le sujet respirant à travers des valves sur lesquelles sont branchés des tubes respiratoires, il s'ensuit que pendant l'inspiration, la valve expiratoire est close et que les derniers centimètres cubes provenant de l'expiration précédente sont emprisonnés immédiatement au delà. C'est en ce point que le dispositif automatique vient effectuer son prélèvement, en utilisant pour cela l'aspiration inspiratoire. A cet effet, un circuit accessoire est installé en dérivation sur le circuit respiratoire principal, permettant au sujet d'inspirer la dernière fraction de son air expiré. Le circuit part d'un point quelconque de la canalisation inspiratoire, en pratique, de la chambre même de la valeur respiratoire; il aboutit immédiatement au delà du clapet expiratoire. Sur son parcours est inséré le tube à échantillons, tube de 250 cc en tout semblable aux autres, qui sera rempli à sec, par ringage. Entre la chambre de la valve et le tube à échantillons sont intercalés un manomètre à eau et une valve à eau, valve de MULLER, qui empêche tout reflux au moment où commence l'expiration et achève de réaliser une circulation à sens unique. On règle la dépression inspiratoire en serrant plus ou moins une pince à vis fixée sur un raccord du tube inspiratoire.

Nous donnons du montage que nous avons adopté pour ce dispositif un croquis coté qui nous dispensera de le décrire plus longuement (fig. 3). Le tube amenant à l'ampoule d'échantillon le mélange gazeux alvéolaire est en acier galvanisé; nous avons vu qu'il n'absorbait pratiquement pas l'iode d'éthyle (p. 72).

RÉGLAGE DU DISPOSITIF AUTOMATIQUE. — Le montage que nous figurons n'a été adopté qu'après une série d'essais.

Les premiers ont visé à définir quel volume de mélange gazeux il était nécessaire de faire passer à travers un tube à échantillons sec pour en assurer le rinçage.

Pour cela, le tube à échantillon était branché sur le spiromètre par l'intermédiaire des tubulures mêmes destinées à la collection d'air alvéolaire. L'aspiration était produite comme en marche normale, par la respiration d'un sujet.

Le tableau page 92 indique les résultats obtenus en faisant varier le volume et la vitesse de l'écoulement.

Légende de la Fig. 3 ci-contre :

1. Tube aboutissant à la chambre intermédiaire aux deux clapets.
 2. Manomètre à eau.
 3. Soupape de Müller.
 4. Tubulure semi-capillaire par laquelle sont prélevés les échantillons de l'air de la soupape.
 5. Réservoir de mise à niveau.
 6. Tube à échantillon d'air expiré terminal.
 7. Tube métallique flexible.
 8. Tube de caoutchouc.
 9. Point où l'aspiration prélève automatiquement l'air alvéolaire.
- N. B. Les cotes indiquent les diamètres intérieurs.

— 91 —

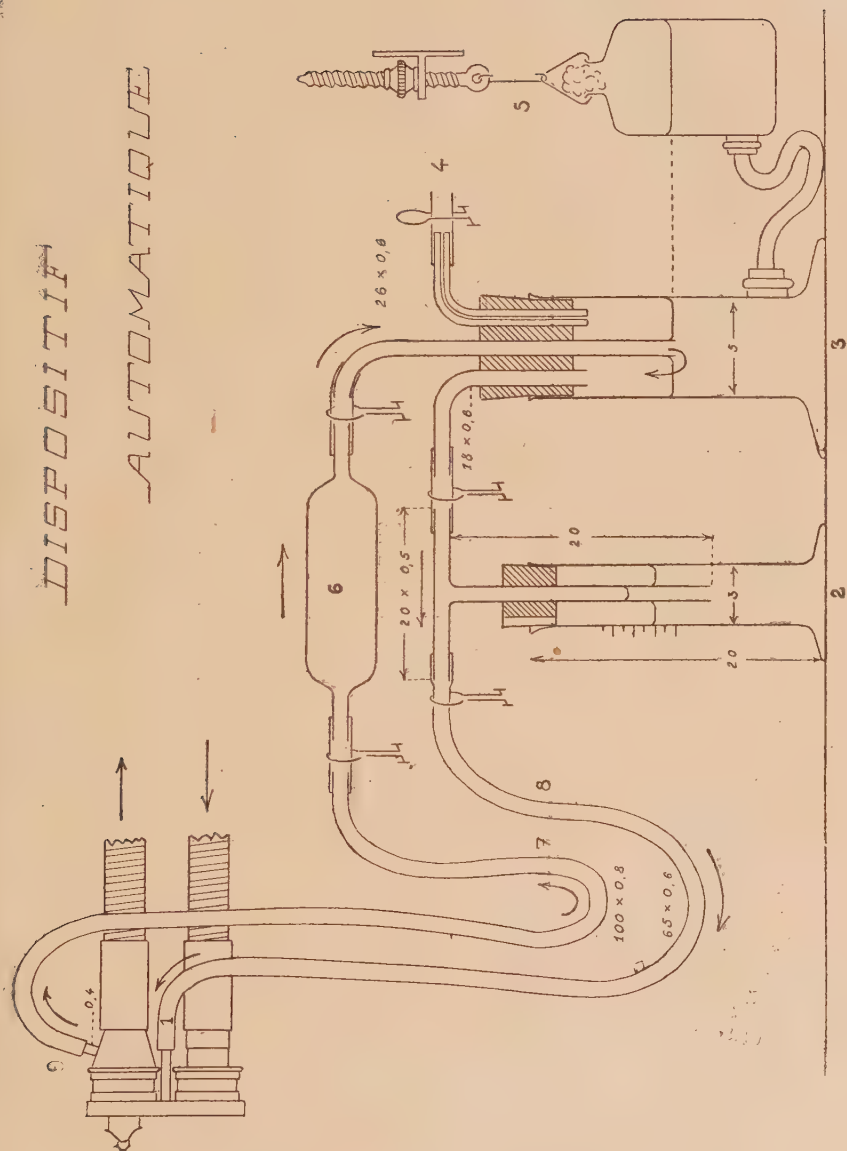


Fig. 3. Dispositif automatique pour la collection de l'air alvéolaire

TABLEAU III

Rincage d'un tube à échantillons sec de 250 cc. par l'appareil automatique

DATE	Position du tube	Débit l. par 5 m.	Temps de passage min.	C ² H ⁶ I mg spiromètre	C ² H ⁶ I trouvé mg	Différence mg	Débit total litres	Points 0 à 3
2 Novembre.	ascendant 30°	2.850	3 1/2			— 0.12	2	0
	—	4	5 1 2			— 0.06	4	1
	—	3.750				— 0.09	6	0
3 Novembre.	horizontal	6.250	4			+ 0.02	5	2
8 Novembre.	—	4	5	2.86	2.82	— 0.04	4	2
	—	4.800	10	2.85	2.85	0.	9.600	3
15 Novembre.	—	1.850	5	2.29	1.98	— 0.31	1.850	0
	—	3	5	2.28	2.16	— 0.12	3	0
17 Novembre.	—	3.750	5	1.95	1.92	— 0.03	3.750	2
	—	2.550	10	1.95	1.92	— 0.03	5.400	2
16 Novembre.	descendant	3.500	5	2.25	2.24	— 0.01	3.500	3
17 Novembre.	verticalement	2.750	5	1.95	1.87	— 0.08	2.750	0
	—	2.125	10	1.95	1.92	— 0.03	4.250	2

Nous avons coté de 0 à 3 les résultats obtenus.

Sont nettement insuffisants ceux qui sont cotés zéro : écarts de 0,08 à 0,12 mgr. par échantillon. Nous concluons :

1° Le tube ascendant donne un mauvais rinçage.

2° Le tube verticalement descendant semble être un peu préférable au tube horizontal, mais si peu que nous donnons cependant la préférence à ce dernier, qui nous paraît plus commode.

3° La vitesse d'écoulement ne semble pas avoir d'importance, mais seulement la quantité totale de gaz ayant traversé le tube

4° Le rinçage est satisfaisant à partir de 3 l. 500 en tube descendant, 3 l. 750 en tube horizontal. Nous adoptons : minimum 4 litres.

On voit que la quantité de gaz nécessaire au rinçage apparaît nettement supérieure à ce qu'on pouvait escompter, puisqu'elle atteint 16 fois le volume à laver, alors que 6 volumes suffisent pour la chambre à mélange.

Cela est probablement du à la forme des tubes et aux remous qui s'y produisent. Il est possible qu'une forme différent donne un meilleur résultat.

Les auteurs qui ont renoncé au dispositif automatique ne semblent pas avoir pratiqué de semblables épreuves. Ils citent par contre des chiffres de 5 à 10 cc prélevés par inspiration. A raison de 15 respirations par minute, cela totalise en 10 minutes un maximum de 1.500 cc. de prélèvement : c'est-à-dire un volume nettement insuffisant. Peut-être faut-il donc rapporter à un simple défaut de réglage certains succès attribués à une erreur de principe.

Notre deuxième série d'essais a visé à définir les conditions dans lesquelles l'appareil fournit un débit de 4 litres minimum. STARR et GAMBLE ont inséré un compteur de BOHR sur le circuit alvéolaire; c'est augmenter les frais d'appareil-

lage, mais cela nous paraît très recommandable. Ne disposant pas de cet appareil, il nous restait : 1° à régler la résistance du circuit; 2° à définir, cela fait, comment il faut adapter la dépression moyenne au débit respiratoire du sujet.

1° *Résistance du circuit.* — L'écoulement fluide à travers une canalisation répond à la formule :

$$Q = \alpha \frac{\sqrt{L^5}}{L}$$

où : Q = débit.

D = diamètre.

L = longueur.

α = coefficient du montage.

Des tâtonnements guidés par cette formule nous ont amenés à adopter les calibres et les longueurs qu'indique la figure 2. En particulier, le calibre de 0,3 cm. d'abord adopté pour les ajutages de maillechort soudés sur la valve respiratoire, s'est trouvé insuffisant et a dû être porté à 0,4 cm.

Un calibre de 0,4 cm. pour la totalité des canalisations s'est révélé nettement insuffisant. Par contre, nous pensons que le calibre du tuyau métallique flexible pourrait probablement être réduit à 0,6 cm.

2° *Dépression moyenne.* — Avec ce montage, la résistance inspiratoire doit être réglée de la façon suivante pour obtenir, avec un débit respiratoire de 5 à 6 litres par minute, 4 à 6 litres d'air expiré terminal. Lorsque le débit respiratoire est plus faible, il faut le compenser par une augmentation de la dépression.

Pour obtenir litres	en minutes	Adopter dépression moyenne	
		T. horiz.	T. desc.
4	10 min.	1 cm 1/2	1 cm. 1 4
5	"	à	à
6	"	1 cm. 3/4	1 cm. 1/2
4	5 min.	2	1 1/2 fort

Un prélèvement de 5 litres en 10 minutes, à raison de 10 respirations par minute correspond à 50 cc. par expiration; à raison de 20 respirations par minute, il correspond à 25 cc. par expiration. Comme les rythmes rapides, au repos, comportent généralement un petit air courant, on se trouvera, en appliquant ce barème, prélever moins sur les expirations superficielles que sur les expirations profondes : c'est ce qu'il fallait souhaiter.

En faisant inspirer au sujet 4 ou 5 litres de son air expiré, on se trouve diminuer d'autant le volume gazeux inspiré décompté par le spiromètre. Dans certaines expériences cette diminution pourrait atteindre 10 p. 100 : elle est habituellement plus faible.

Mais : 1° la lecture du spiromètre sert à la fois au calcul de la quantité inspirée et de la quantité expirée. La réduction agit donc sur les deux termes et affecte peu la *différence*, qui importe seule.

2° pour réduire encore cette erreur, nous conservons un tube de caoutchouc, proscrit partout ailleurs, entre la chambre intermédiaire des valves et le manomètre. C'est par là que l'air ayant traversé le tube à échantillons rejoint l'air inspiré. L'absorption par le caoutchouc réduit la quantité d'iodure d'éthyle absorbé hors compte. Pour être tout à fait strict, il suffirait d'interposer sur ce trajet un absorbeur à iodure d'éthyle, par exemple un raccord à chicanes à parois enduites d'un corps gras.

VÉRIFICATION. — Pour se rendre compte de la valeur d'une détermination de débit cardiaque, il faut s'astreindre à doser l'acide carbonique dans l'air de la valve de MULLER, en fin d'expérience. Pour éviter la dissolution de CO₂ dans l'eau (eau distillée), celle-ci est acidulée avec un peu d'acide sulfurique.

Le chiffre trouvé est comparé avec l'air alvéolaire du sujet, prélevé de temps à autre, *en fin d'expérience* par la méthode HALDANE-PRIESTLEY; mais prélevé alors que le sujet respire encore à travers les valves, soumis à la même résistance, aux mêmes conditions respiratoires que pendant l'expérience elle-même. On sait, en effet, que la composition de l'air alvéolaire varie dès que la ventilation est artificiellement modifiée; or, ce qu'il s'agit de contrôler ici, ce n'est pas le taux du CO_2 alvéolaire, constante physiologique du sujet, mais bien le taux du CO_2 dans ses alvéoles pendant l'expérience de débit cardiaque. Celle-ci entraîne assez souvent une légère surventilation. Nous utilisons pour ces prélèvements une batterie de tubes à échantillons verticalement placés, de 20 à 30 cc. de contenance. Ils sont reliés à la rampe semi-capillaire qui les surmonte et à la rampe de calibre normal qu'ils surmontent, par des raccords de caoutchouc serrés par des pinces de bonne qualité.

Un réservoir mobile permet la manœuvre du liquide pour les prélèvements. Nous nous servons d'eau distillée acidulée. Cette batterie comprend 4 tubes : deux pour l'air expiré lorsqu'on doit y doser O_2 et CO_2 , un pour l'air alvéolaire, le dernier sert à appeler le gaz pour rincer les connexions et tubulures avant prélèvement.

Nous faisons un nombre pair de prélèvements HALDANE-PRIESTLEY de 5 à 10 cc., en donnant l'ordre de « souffler » tantôt en fin d'inspiration, tantôt en fin d'expiration. L'échantillon réalise ainsi la moyenne et il suffit d'un seul dosage.

Si le chiffre trouvé pour CO_2 dans la valve de MULLER est inférieur de 10 % au chiffre HALDANE-PRIESTLEY, la détermination doit être rejetée. Libre aux expérimentateurs de se montrer plus sévères.

Lorsque l'air expiré terminal n'aura pas paru utilisable, il restera toujours la ressource d'effectuer *en cours d'expérience* une série de 6 à 10 prélèvements HALDANE-PRIESTLEY.

Pour cela, nous substituons à l'un des petits tubes de la batterie, un tube de 250 cc. muni d'un raccord à ampoule et d'un réservoir isolé, garni d'eau distillée pure ou acidulée à l'acide nitrique pur. J. BRETEY [75] a muni sa valve respiratoire d'un ingénieux mécanisme à ressorts qui permet d'ouvrir l'orifice par où sera appelé l'air alvéolaire pendant qu'on maintient le clapet métallique expiratoire. Nous nous contentons d'une pince de MOHR serrant bien, fixée sur la canalisation liquide et non sur la canalisation gaz, ce qui permet d'obtenir avec certitude un échantillon qui soit à la pression atmosphérique.

LES VALVES RESPIRATOIRES. — Le tableau des résultats que nous donnons page 103 montre que les échantillons automatiques deviennent de plus en plus défectueux à mesure que l'air courant moyen diminue. La courbe figure 2 nous en a donné la raison : l'air alvéolaire, air pulmonaire vrai, avant de parvenir à l'état pur aux arcades dentaires doit chasser l'air atmosphérique qui remplit l'espace nuisible. Il le fait, non en le chassant devant lui ainsi que ferait un piston, mais par rinçage, par substitution progressive. Il est donc indiqué de s'attacher à ne pas accroître l'espace mort respiratoire du sujet en y ajoutant de propos libéré un large espace mort artificiel compris entre les valves inspiratoire et expiratoire. L'importance de ce facteur est d'autant plus grand que l'air courant est déjà plus faible; le fait a été souligné par plusieurs auteurs. W.-C. CULLIS, O. RENDEL et E. DAHL [107]; W. MOBITZ [486]; N. CORDERO [106]; I. STARR et J. C. GAMBLE [583]; J. BRETEY [75]; ont établi ou ont utilisé des valves ayant un espace mort réduit. Il ne semble pas qu'ils y soient parvenus sans provoquer une résistance appréciable ou sans risquer un manque d'étanchéité.

Nous avons d'abord fait construire des valves sur le modèle de celles que dessinaient HENDERSON et HAGGARD en 1925. Elles offrent une résistance très faible et sont habituellement étan-

ches quand la tête du sujet est verticale. Mais elles cessent d'être étanches en position couchée, au moins quant à l'exemple dont nous nous sommes servis.

Elles ont un espace mort de 85 cc., auquel il est légitime d'ajouter une partie de la chambre de la valve expiratoire, laquelle a environ 100 cc.

On peut réaliser des valves ayant un faible espace nuisible en employant des clapets métalliques, du type des clapets de TISSOT (I. STARR et J.-C. GAMBLE [583], J. BRETEY [75], mais ceux-ci ont un défaut capital : l'absence d'étanchéité. Nous les avons vu laisser filtrer jusqu'à 100 cc. par inspiration, bien que placés dans leur position normale.

Qu'on les incline, ils cessent de fonctionner; ils sont pratiquement inutilisables en position couchée stricte. Nous les avons abandonnés.

S. WRIGHT et V. KREMER se sont servi à leur satisfaction des « vieilles valves de LOVEN » [658] qui ont certainement bien des qualités.

Nos valves respiratoires. — Nous avons fait construire des valves respiratoires qui utilisent l'ingénieux clapet du constructeur SPENGLER. Ce clapet est formé d'une cupule métallique de 2 cm de diamètre, à bords circulaires et verticaux limités en haut par un bourrelet. Le fond est largement perforé pour livrer passage à l'air et supporte une tige médiane. L'extrémité supérieure de celle-ci porte une rainure où vient s'encastrier l'orifice central d'un petit disque de caoutchouc. C'est ce disque, maintenu seulement en son centre, qui forme clapet, appuyé par ses bords sur le bourrelet, en position de repos. L'ensemble est d'une extrême simplicité; le clapet peut être changé en cinq secondes; il présente par lui-même une résistance à peu près nulle et il est rigoureusement étanche dans toutes les positions.

De tels clapets, logés dans des chambres appropriées, pou-

vaient être montés en Y sur une courte tubulure trifurquée dont la branche médiane eut été l'embouchure. De telles valves auraient eu un espace mort de 15 cc. environ.

Pour la commodité de la construction, ces chambres ont été disposées parallèlement; leur démontage est facile et permet d'atteindre ou de remplacer en quelques instants les clapets, dont on peut contrôler en permanence le fonctionnement à travers des parois de verre.

La chambre expiratoire a une forme cônique pour éviter les remous. Un ajutage aisément démontable vient s'y adapter et plonge jusqu'à proximité du clapet; il est destiné aux prélèvements d'air alvéolaire.

Le modèle que nous avons utilisé possède une chambre intermédiaire en forme d'entonnoir aplati (fig. 17). Son espace nuisible est de 25 cc.

Cette chambre porte deux orifices, celui qui se trouve à la partie inférieure lors de l'épreuve sera obturé par un mandrin : la salive tend à s'accumuler dans son voisinage. Le tube d'aspiration du circuit alvéolaire sera branché sur l'orifice supérieur par un ajutage démontable.

Cet appareil apporte à une respiration normale une résistance d'environ 4 millimètres d'eau; elle est de 1,5 à 2 cm. d'eau pour un effort respiratoire aussi violent que possible.

On peut aisément adapter à l'embouchure une pièce buccale en caoutchouc.

Mais nous avons vu l'intérêt qu'il y avait à proscrire ici le caoutchouc. D'autre part, l'espace mort pouvait encore être réduit :

Nous avons récemment perfectionné cet appareil. Le modèle II fig. 3, est représenté en coupe fig. 4. L'embouchure a été placée dans l'axe du tube expiratoire. Elle est à double paroi, de sorte qu'il existe en réalité deux embouchures inscrites l'une dans l'autre. L'embouchure centrale est la plus saillante; aplatie de haut en bas, incisée de façon à épouser la forme des arcades dentaires, elle est destinée à être tenue

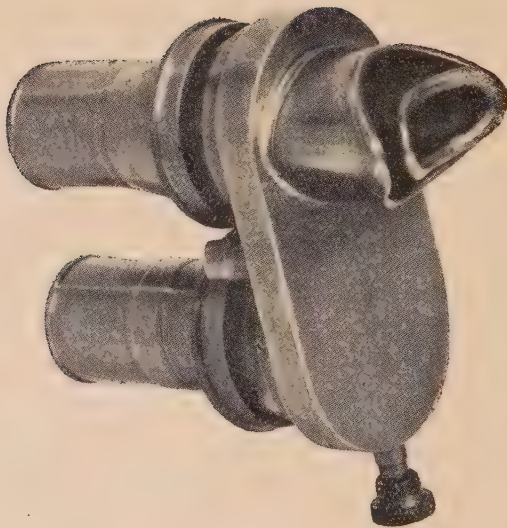
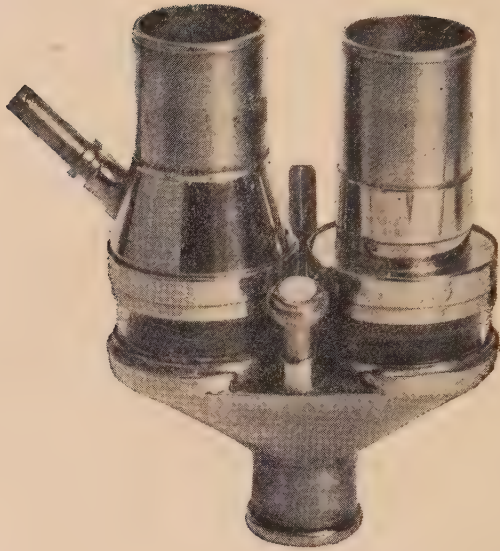


Fig. 4. *Nos valves respiratoires*

En haut, premier modèle, espace mort 25 cc.

Au-dessous, second modèle, à double embouchure supprimant l'espace nuisible

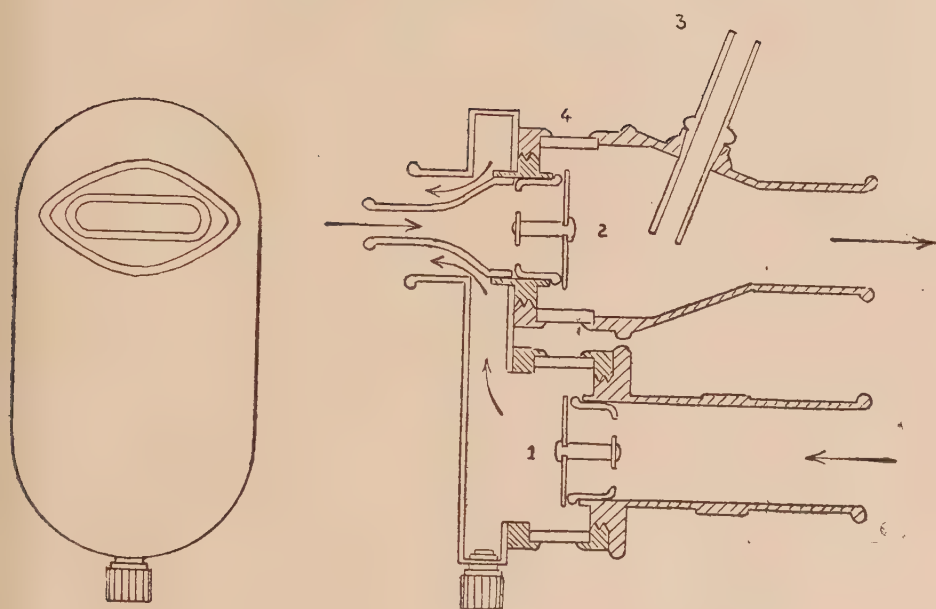


Fig. 5. Valves respiratoires sans espace nuisible.

A gauche, face côté de l'embouchure. — A droite, coupe frontale

1. Clapet inspiration
2. Clapet expiratoire.
3. Tube à prélèvement d'air alvéolaire.
4. Paroi de verre.

entre les dents. C'est l'embouchure expiratoire. Elle s'adapte par frottement au pourtour du clapet expiratoire et peut être aisément retirée. L'embouchure périphérique a la forme, vaguement losangique, de la bouche entr'ouverte; elle est recouverte par les lèvres, qui n'ont pas à maintenir la contraction auxquelles les obligerait une embouchure circulaire ou ovalaire. Les fuites latérales sont ainsi évitées, sans adjonction de pièce buccale; celle-ci peut cependant être employée à l'occasion.

Grâce à cette disposition, au delà des arcades dentaires, il n'y a plus aucun mélange entre l'air inspiré et l'air expiré; l'espace mort propre de l'appareil est nul.

Les chambres des clapets, à parois de verre, ont été un peu élargies pour laisser plus de champ autour des bords du clapet et diminuer la résistance.

Il est possible que des valves respiratoires de ce type, strictement étanches dans toutes les positions, n'offrant qu'une résistance négligeable et un espace nuisible nul, trouvent leur application au cours d'autres épreuves physiologiques ou cliniques que celles du débit cardiaque.

RÉSULTATS. — Le tableau IV donne les résultats de 39 expériences qui n'ont été l'objet d'aucun choix. Ils ont été classés par ordre d'amplitude respiratoire croissante. Ces résultats montrent de façon tout à fait nette que l'air expiratoire terminal recueilli automatiquement est d'autant plus voisin de l'air alvéolaire type HALDANE-PRIESTLEY que l'air courant est plus grand.

On devait s'y attendre, mais la concordance commence plus tôt qu'on ne l'aurait supposé : au delà de 340 cc. l'air courant, elle est déjà satisfaisante à 5 ou 6 % près. A partir de 500 cc. elle est si régulièrement satisfaisante, que nous en sommes venus, nous le confessons, à nous abstenir de contrôle quand les déterminations se répétaient chez de tels sujets.

Dans l'expérience N° 28, sujet G. M. l'air HALDANE-PRIES-

TABLEAU IV

Comparaison entre l'air expiré terminal recueilli automatiquement
et l'air alvéolaire Haldane-Priestley

N°	Sujet	Position	Air courant	CO ² pour cent			Observations
				H. H.	H. P.	Ecart	
53	M. H.	allongée	144	3.5*	4.0	— 0.5	H. P. plusieurs fois contrôlé.
51	M. H.	assise	208	2.7*	4.0	— 1.3	
74	F. H.	couchée	210	3.7*	4.7	— 1.0	
52	P.	assise	248	3.9*	5.8	— 1.9	
64	G. M.	couchée	266	3.9	3.9	0	
47	P. B.	assise	300	6.0	6.2	— 0.2	
55	G. M.	assise	324	3.4*	3.9	— 0.5	H. P. prélevé sans résistance.
56	A. A.	assise	330	4.3*	5.3	— 1.0	
69	R.	couchée	336	4.1	4.1	0	
54	G. M.	assise	340	3.4*	3.9	— 0.5	
24	L. B.	allongée	340	4.6*	5.1	— 0.5	
73	T. H.	assise	341	4.8	5.1	— 0.3	
61	R.	couchée	342	4.0	4.0	0	gène respiratoire : corset.
63	G. M.	assise	342	4.1	4.2	— 0.1	
62	A.	couchée	348	4.5	4.8	— 0.3	
66	R.	assise	363	4.0	4.0	0	
28	G. M.	allongée	385	4.6	4.1	— 0.5	
65	B.	assise	400	4.7	4.9	— 0.2	
23	L. B.	allongée	410	5.0	5.1	— 0.1	réglage défectueux. cas limite : D. R. = 31.780.
72	J. M.	assise	418	4.3	4.6	— 0.3	
58	R.	assise	418	4.1	4.0	+ 0.1	
21	G. M.	assise	444	3.3*	4.3	— 1.0	
67	A.	couchée	477	4.3	4.7	— 0.4	
33	H. A.	assise	500	5.1	5.3	— 0.2	
45	P. B.	assise	500	5.7	5.5	+ 0.2	
50	P. B.	allongée	520	5.4	5.6	— 0.2	exercice (H. P. = au repos).
27	H. A.	assise	525	5.4	5.6	— 0.2	
25	»	assise	550	5.3	5.3	0	
35	G. M.	assise	592	5.2	4.1	—	
31	H. A.	assise	600	5.3	5.3	0	
26	»	assise	600	5.5	5.3	+ 0.2	
37	»	debout	620	5.0	5.3	— 0.3	
40	»	couchée	666	5.3	5.3	0	
42	»	allongée	666	5.3	5.3	0	
59	A.	assise	696	4.7	4.8	— 0.1	
49	H. A.	allongée	700	5.4	5.3	+ 0.1	
39	»	couchée	750	5.0	5.3	— 0.3	
41	»	couchée	750	5.4	5.3	+ 0.1	
75	J. M.	assise	1.100	2.4	2.4	0	surventilation volontaire.

H. H. : air alvéolaire automatique type Henderson-Haggard.

H. P. : air alvéolaire type Haldane-Priestley.

Les expériences sont relevées par ordre d'air courant croissant.

Les numéros donnent l'ordre chronologique.

Les astérisques signalent les résultats défectueux.

La position "allongée" est celle de la chaise longue.

A partir de 350 cc. d'air courant, l'écart absolu moyen sur les 20 cas normaux est de 0,17 — écart relatif 2,8 0/0.

Ecart maximum : absolu — 0,3, relatif — 6,6 0/0.

TLEY a été recueilli en position assise, la gêne respiratoire due au corset étant supprimée.

Dans deux cas, nous avons obtenu la concordance pour 266 et 300 cc. d'air courant. Nous les signalions avec L. BINET dès 1919 [42]. Notre tournure de phrase a pu laisser entendre que ces cas heureux représentaient pour nous la règle : il n'en est rien. Mais il paraît certain que la méthode automatique de collection, d'une si grande commodité, peut donner des résultats satisfaisants dans la majorité des cas.

Il est indispensable cependant d'en contrôler le rendement de façon régulière.

On a proposé d'ajouter de l'acide carbonique à l'air inspiré, dans les cas où l'amplitude respiratoire ne paraît pas suffisante [107]. Nous ne sommes pas assurés que modifier ainsi la ventilation serait sans influence sur le débit cardiaque. Par contre, le conseil de WRIGHT et KREMER [658] paraît sage; ils recommandent à leurs sujets, dans de tels cas, mais dans de tels cas seulement, de respirer à un rythme lent : 10 à 12 inspirations par minute. J.-S. HALDANE a remarqué [240] que la compensation de la diminution de fréquence par l'augmentation d'amplitude est à peu près parfaite. « On obtient ainsi une respiration de profondeur adéquate et bientôt le sujet adopte ce rythme lent inconsciemment et sans effort » [658].

Certains sujets peu entraînés se révèlent absolument incapables d'abandonner ou d'exercer correctement le contrôle de leur respiration. Nous avons eu la surprise de voir des sujets d'une remarquable intelligence présenter au cours d'une expérience une amplitude respiratoire oscillant de 200 cc. à 2.000 cc. Il est douteux que chez de tels sujets, quelle que soit la méthode adoptée, une mesure de débit cardiaque puisse donner des résultats dignes de foi.

NUMERATION DU POULS ET DES RESPIRATIONS

Nous comptons le pouls à plusieurs reprises au cours de l'expérience et toujours sur une minute entière. CULLIS RENDELL et DAHL ont conseillé de le noter au cours des dernières minutes, parce qu'il s'accélérait vers la fin. Nous avons noté de nombreuses variations, mais très irrégulières. Ainsi : 56, 58, 58; 60, 60, 68; 80, 84, 82; 78, 80, 76, 78; 76, 74, 73, 72; etc...

Il est certain qu'il faut surtout tenir compte du rythme moyen pendant les dernières minutes de l'expérience qui correspondent à la prise des échantillons. Les précautions habituellement recommandées pour la numération du pouls sont de rigueur ici [484].

Nous comptons également les respirations sur une minute, à 2 ou 3 reprises. Le débit respiratoire divisé par le rythme moyen nous donne l'air courant.

J. BRETEY, redoutant les irrégularités du rythme fait compter les respirations par le sujet pendant toute la durée de l'expérience; puis craignant des erreurs, ou par inattention, ou par modification artificielle du rythme, il dispose un compteur électrique qui totalise automatiquement les excursions respiratoires. Cela ne peut être qu'une bonne chose, quand on tient à connaître l'air courant moyen avec une certaine précision.

Les grandes irrégularités sont relativement rares, exemple : 6 1/2, 12.11. Types courants : 17.17; 9.7. 7 1/2; 18.19; 23.21.19; 11. 11. 11; 24. 25. 22; 15. 18.

Durée de l'expérience. — Nous adoptons une durée moyenne de 10 minutes. Elle est raccourcie lorsque le débit respiratoire est très grand, prolongée dans le cas contraire. Il semble bien que l'inhalation de 50 à 80 litres de mélange gazeux préparé comme nous l'avons dit soit nécessaire et suffisant pour que le taux du retour veineux au poumon se soit stabilisé. (Nous verrons qu'il y aurait intérêt à mieux définir ce facteur).

ECHANGES RESPIRATOIRES

Il y a un très grand intérêt à combiner avec la détermination de débit cardiaque, celle des échanges respiratoires. Les rapports du débit circulatoire avec la consommation d'oxygène sont étroits; plusieurs auteurs admettent que le premier est une fonction linéaire de la seconde. Connaissant l'oxygène consommé et le débit cardiaque, on connaît du même coup la différence artério-veineuse d'oxygène, exprimée en centimètres cubes par litre :

$$(1) \text{ DO}^2 = \frac{\text{consommation O}^2}{\text{Débit cardiaque.}}$$

$$(2) \text{ Consommation O}^2 = \text{DO}^2 \times \text{débit.} \\ = \text{DO}^2 \times \text{rythme} \times \text{ondée.}$$

La différence d'oxygène est une figure frappante des relations entre la consommation d'oxygène et l'activité circulatoire. Une faible différence artério-veineuse permet l'oxygénation des tissus sous une tension moyenne élevée et constitue une réserve de puissance.

La relation (2), équation de l'oxygène, est un excellent instrument d'analyse de la fonction hémocirculatoire.

La consommation d'oxygène représente la meilleure mesure physiologique d'un effort musculaire : il est donc important de la connaître si l'on étudie la réponse du débit cardiaque au travail.

Si l'on pratique une mesure basale, on aura du même coup réalisé une épreuve de calorimétrie indirecte qui donne par elle-même des renseignements importants. Elle fournit une vérification de l'état de jeûne annoncé par le sujet. D'autre part, la mesure de l'acide carbonique expiré permet le calcul de l'espace mort et sa comparaison avec le même calcul effectué sur l'iodure d'éthyle, ce qui fournit un contrôle de l'air

alvéolaire recueilli. Enfin la valeur du quotient respiratoire pourra révéler une surventilation qui serait passée inaperçue.

Si désireux que nous ayons été de compléter ainsi la détermination, nous n'avons pu pratiquer qu'un petit nombre de mesures. Le petit appareil de HALDANE, excellent pour l'acide carbonique est un peu moins précis pour l'oxygène; la solution de pyrogallate doit être fréquemment renouvelée pour ne pas provoquer d'erreurs, ou de lenteurs. La mesure, qui comporte une analyse d'air atmosphérique, demande un temps assez long. Travaillant seul, il se trouvait pour nous que la durée d'une manipulation ainsi complétée excédait les limites normales d'une séance de laboratoire.

Lorsque nous avons pu pratiquer ces mesures, les prélèvements d'échantillons étaient fait en tube à eau acidulée, au moyen de la batterie de tubes précédemment décrite. Le transvasement dans le mesureur du HALDANE était précédé d'un rinçage soigneux des connexions.

Les volumes étaient corrigés pour la température, la pression, la tension de vapeur d'eau et pour le quotient respiratoire, en faisant dériver le volume d'air expiré du volume d'azote inspiré.

Il ne faut pas s'étonner de trouver ici des valeurs du quotient respiratoire s'écartant un peu des chiffres normaux : les sujets ont à vaincre une légère résistance inspiratoire, il s'ensuit qu'ils modifient, plus ou moins consciemment, leur type respiratoire. Les uns dans le sens de la surventilation, les autres de la sous-ventilation.

Voici un exemple de calcul :

Sujet : Mlle G., femme.

9.VII.31	air ambiant O ² 20.65	air expiré O ² 15,3
T° de la pièce : 23°5	— CO ² 0,1	— CO ² 3,7
H barométr. : 765	— N ² 79.25	— N ² 81.0

Lecture de l'air inspiré : 5.400 l. m.

1° Correction de la lecture barométr. à 0° : $H_0 = H - p$
(Table de Plantefol et Neveu) = 766 — 2.93 = 763.

2° Volume inspiré total à 0°.760 :

log. volume inspiré lu	73239
log. correction	95182
	<u>155</u>

log. volume inspiré 0.760 68576

vol. inspiré à 0.760 : 4 l. 850.

3° volume CO², O², N² inspirés par minute à 0.760 :

log. volume inspiré à 0.760	68576	68576	68576
log. des % inspirés	CO ² 0	O ² 31492	N ² 89900
	<u>68576</u>	<u>00068</u>	<u>58476</u>

volume inspiré 0,004 1,002 3,844

(total 4,850 l. m.).

4° log. du vol. N² inspiré-expiré 58476

log. teneur N² expiré 90627

log. volume total expiré 67627

volume expiré à 0°.760 : 4,745 l. m.

5° volumes de CO² et O² expirés par minute à 0,760 :

log. du volume expiré	67627	67627
log. teneur expiré	CO ² 56820	O ² 18469
	<u>24447</u>	<u>86096</u>

volumes expirés : CO² 0,175 O² 0,726

(total 4,745 l. m.).

6° échange gazeux

production CO ²	0,175 — 0,004 = 0,171	23300
consom. O ²	1,002 — 0,726 = 0,276	44091

79209

Q R = 0,619

Ce sujet réagissait à l'expérience par une légère sous-ventilation.

Conduite d'une manipulation

On remplit le spiromètre comme nous l'avons indiqué, ventilateur en route. On prépare dans les tubes à essai le réactif argentique titré, mesuré avec précision; à 2 cc. de réactif on ajoute 1 cc. d'eau distillée pour le tube à sec, 1/2 cc. pour les tubes à eau. Les tubes à échantillons, qui ont été plusieurs fois rincés à l'eau distillée et séchés, sont préparés et mis en place. Le ventilateur peut être arrêté après 15 à 20 minutes de marche.



Fig. 6. Une détermination de débit cardiaque

Les valves sont vérifiées et flambées, les tubes respiratoires sont mis en place, les connexions du dispositif automatique sont montées.

Pendant ce temps, le sujet est au repos, repos qui devra se prolonger au moins 1/2 heure.

On met en place une pince nasale, garnie de mousse de caoutchouc pour ne pas être traumatisante. Pendant quelques minutes, le sujet respire de l'air pur; il s'habitue à l'appareil et adopte un type respiratoire. On en profite pour régler la valve de MULLER; la plongée du tube dans l'eau devra être aussi faible que possible pour que la valve soit sensible; grâce à la vis agissant sur la résistance inspiratoire, on règle la dépression, que donne la lecture du manomètre.

Si l'on dispose d'un VERDIN, on peut utiliser ce temps pour mesurer le débit respiratoire et l'air courant du sujet : ces données serviront au réglage du dispositif automatique. Si l'on ne dispose que du seul TISSOT, cette épreuve aura été pratiquée avant le remplissage de la cloche.

Dès lors, l'expérience peut être mise en route. On lit le spiromètre, dont on ouvre la vanne au moment précis où on lance le chronographe. Le sujet, bien souvent, ne s'aperçoit pas du passage de l'air à l'iodure d'éthyle.

Il ne reste plus, pendant l'inhalation, qu'à surveiller le dispositif automatique; les bulles et les oscillations du manomètre aident en même temps à compter les respirations. On pratique les numérations du pouls; puis, dans les dernières minutes on prélève les échantillons au spiromètre et au mélangeur.

Dans les dernières secondes, on met en place les pinces du dispositif automatique, bloquant l'air dans la valve de MULLER, puis dans le tube à échantillons.

Au moment précis où l'on arrête le chronographe, on ferme le robinet du spiromètre, et on lit la graduation.

On ajoute alors à chaque tube à gaz le contenu du tube à

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES										CIRCULATION				RESPIRATION							ÉCHANGES				OBSERVATIONS						
N°	Date	Heure	Sujet	Conditions	Position	Pièce	Repos	Jeûne	Concentr Spirom		Pouls	DÉBIT		Ondée	Indice	Débit Resp.	Air courant	Air alvéol.		Rythme	Dépr. moy.	Valves	à 0°.760								
									h. m.	h. m.		cc p. 100 l.	n.					l. m.	cc				cc	cc		%	%	O ² cc m.	CO ² cc m.	Q. R.	D. O ² cc %
1	14.11.27	»	GM. f. 40 162 ^{cm} 67 kgs	Repos.	Assise		10*	4.	0.5	0.91	78	6.53*	83	1.24	8 520	448				19	2	H					10 min. de repos préalable.				
2	18.11.27	18. »		—		1.	5.	0.5	0.99	85	5.49	65	0.97	9.460	590				16	1 3/4	»							Courant d'air chaud coryza.			
3	28.11.27	16.15		—		35'	3.15'	0.5	0.97	76	6.99	91	1.37	8.~10	498				18	1 3/4	»										
4	30. »	17.40		—		30'	4.30'	0.5	1.02	78	4.66	59	0.88	8.570	476						»										
5	2.12.27	18. »		—		1.15'	5.	0.5	0.92	80	5.86	73	1.09	6.820	358						»										
6	5. 3.28	18. »	Même expérience avec calcul sur air automatique défectueux	—	—	20°	1.	5.	0.5	1.43	72	3.41*	47	0.7	7.930	450				18	2	»					Demi sommeil.				
7	26. 6.30	10.42		—		21°	0.45*	2.40'	0.8	0.99	82	8.62*	105	1.56	5.925	348	4.1	4.2	17	2	B	177	131	0.74	20.5	5 min. de repos préalable.					
8	6.12.27	17.30		—		22°	45'	4.30'	0.5	0.89	88	5.46	62	0.92	9.460												Coryza.				
9	13.12.27	17.05		—		22°	55'	4.	0.5	0.97	83	3.85*	46	0.68	6.550	409				16		H					Demi-sommeil.				
10	21.12.27	16.05		—		22°	45'	3.	0.5	1	88	5.62	64	0.95	10.60*	503				20							Hyperpnée, coryza.				
11	13 3. 28	17.30		—		23°	1.30'	4.	0.6	1.33	72	4.94	68	1.01	8.540	444	H.P	4.3									D. trop fai le : air alv. défaut.				
12	» » »	» » »		Repos.		—	23°	1.	1.45'	—	1.	77	4.03					3.3*			1 3/4	»					Goûter à 16 h. 30.				
13	20. 1.28	18.15		—		—	23°5'	1.20'	basal	0.8	1.07	80	7.23	90	1.34	5.300	340	3.4°	[3.9]	18	2	B					2° mesure après 45'.				
14	6. 6.30	10.25		—		—	24°	1.	3.30'	0.5	1.07	73	5.30	71	1.06	8.550	373			15.5	1 3/4	H									
15	23. 1.28	17. »		—		—	24°	2.	4.	.5	0.93	78	4.80*	61	0.9	8.620	450			18	2	»									
16	» » »	17.45		—		—	24°	1.15'	basal	0.8	0.945	71	6.80	98	1.46	5.012	324	3.6	[3.9]	15.5	2	B					Air alvéol. H. P.				
17	11. 6.30	10.20		—		—	24°5'	1.10'	3.	0.8	0.915	66	7.49	114	1.56	5.537	308	H. P*	3.9	18			219	146	0.66	29.2					
18	16. 5.28	18.20		T. H. 40 ans 161 ^{cm} 55 kgs		—	Chaise longue	17°5'			0.6	1.22	62	6.2	100	1.49	6.520	385	4.6	[4.1]	18	1 3/4	»					Gêne respirat. : corset.			
19	28. 6.30	10.27	—		Couchée	21°	45'	basal	0.8	0.92	72	6.97	96	1.43	4 530	266*	3.35*	3.9	17	2	»					Air alv. défectueux.					
20	21. 6.30	10.20	—		—	25°	1.15'	relatif	0.8	0.85	73	8.93	122	2.10	6.250	378	H. P*	3.95	16		»	152	96	0.63	21.8	Air alvéol. H. P.					
21	14. 6.28	16.30	Elévat. alternat. des jambes		Assise	25°*	45'	3.30'	0.8	1.03	91	10.30*	113	1.68	11.300	590	5.2	[4.1]	19	2	»										
22	7. 7.30	10. »	J. M. 27 ans 158 ^{cm} 50 kgs	Repos. Hyperthyr. 16g.	—	23°	0.45'	basal	0.7	1.01	95	6.02	63	1.14	6.375	265	4.3	3.7*	24		B					H. P. douteux défaut d'entraînement.					
23	12. 7.30	10. »		—	—	20°	0.45'	basal	0.7	0.98	88	6.59	74	1.34	6.800	341	4.8	5.1	20	2	»										
24	16. 7.30	11.30		—	Couchée	23°	1.15'	basal	0.75	1.04	86	6.51	75	1.36	4.620	210	3.7	4.7	22	2	»										
25	10. 7.30	11.50	M. H. 38 ans 162 ^{cm} 57 kgs	Repos.	Assise	22°5'	1.	basal	0.75	0.97	70	5.86	83	1.66	3.780	420	4.3	4.6	9	2	»					D. trop faible : air alv. défaut.					
26	28. 7.30	12. »		Jambes surélevées 50 ^{cm}	Couchée	21°	1.10'	basal	0.75	0.89	60	3.97	66	1.32	3.900	216*	3.5*	3.5*	18	2	»					D. trop faible : air alv. défaut.					
27	17. 7.30	10.50		Surventilat. volont. 5 ^m	Assise	20°	15'	—	0.75	0.98	80	07*	138	2.76	15.500	1100	2.4	2.4	14	3	»	238	256	1.07	21.5						
28	15. 3.30	10.17	P. B. 23 ans	Repos.	Assise	20°5'	1.15'	basal	0.7	1.22	64	6.79	106	1.86	2.910*	208*	—	[4.0]	14.5	2	»					Débit respiratoire et air courant insuffisants.					
29	19. 3.30	10.15		—	Chaise longue	16°	30'	—	0.8	1.19	58	4.63	80	1.4	2.022*	144*	3.5*	4.0	14	2	»										
30	28. 1.28	11.50	—	Assise	21°5'	1.20'	3.	0.5	0.99	64	5.09	79	—	4.670	500	—	—	10	1 1/2	H											
31	30. 6.30	10.01	B. 27 ans 89 kgs	—	—	24°	1.	relatif	0.8	0.89	78	7.91	101	1.13	6.400	400	4.7	4.9	16	2	B	216	170	0.78	27.3						
32	9. 7.30	10.20	de G. 170 ^{cm} 83 kg	—	—	23°5'	1.	relatif	0.75	0.96	66	6.58	99	1.19	5.400	490	4.8	—	11	2	»	276	171	0.62	41.9	E.M.pC ² H ³ I=E.M.pCO ² =23%					

LÉGENDE
Les astérisques signalent les faits particuliers.
Dans la colonne Débit Cardiaque, les chiffres plus pâles sont des résultats douteux.
Dans la colonne : air alvéolaire H. P. les chiffres entre parenthèses ont été recueillis au cours d'une autre expérience.
Indice = Ondée - Kilog.

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES											CIRCULATION				RESPIRATION							ÉCHANGES				OBSERVATIONS	
N°	Date	Heure	Sujet	Conditions	Position	Op. pièce	Repos	Jeûne	Concentr. Spirom		Pouls	DÉBIT cardiaque	Ondée	Indice	Débit. Resp.	Air courant	Air alvéolaire		Rythme	Dépr. moy.	Valves	à 0° - 760					
																	Autom.	H. P				O ²	CO ²	Q. R.	D. O ²		
																											%
																	h. m.	h. m.	p. 1001.	m.	l. m	cc	cc	l. m.	cc		%
33 34	18. 6. 28 15. 6. 28	17. » 16. »	H. A. 28 ans 183cm 93 kgs	Repos. —	Debout —	23° 25°	25' 25'	3.30' 2.30'	0.8 0.8	1.00 0.94	82 88	8.23 8.71	100 99	1.11 1.10	7.48 8.100	620 700	5.0 —		12 11	2 2	H H						
35 36 37	3. 4. 28 4. 6. 28 13. 7. 28	16. » 17. » 17.35		— — —	Assis — —	17°5 24°5 29°5	30' 25' 30'	2.30' 3.30' 4.30'	0.5 0.7 0.8	1.42 0.99 0.66	70 70 72	8.63 8.4 9.4	123 120 130	1.36 1.33 1.44	6.85 7.530 6.235	550 600 700	5.3 5.3 —	5.4 5.3 —	11 11 10	13/4 2 2	H H B					H P. seul ^t expiratoire.	
38 39 40 41	31. 5. 28 5. 7. 28 23. 7. 28 5. 4. 27	16.30 16.50 17.30 10.40		Pas de repos préalable. Repos. — —	Chaise longue — — —	24°5 28° 28°5 —	0.00° 25' 40' —	3.15' 3.30' 4. 2.30'	0.7 0.8 0.8 0.5	1.045 1.00 0.76 1.33	73 75 68 62	11.97° 8.84 9.17 11.3	164 118 134 182	1.82 1.31 1.48 2.02	6.000 6.95 6.300 4.87	600 666 700 525	— 5.3 5.4 5.45	— 5.3 5.4 5.65 exp.	12 10 8 10	2 2 2 1 1/2	H B B H						
42 43 44 45	27. 6. 28 23. 6. 28 29. 6. 28 22. 6. 28	16. » 16.20 16.30 16.35		— — — —	Couché — — —	23°5 27°5 27°5 29°	50' 15' 30' 40'	3. 3.20' 3.30' 3.35'	0.8 0.8 0.8 0.8	1.01 0.88 1.0 0.98	70 68 76 70	8.66 9.4 9.51 10.6	123 134 125 151	1.36 1.53 1.38 1.69	6.100 7.100 6.340 6.48	666 750 750 700	5.3 5.0 5.4 —	— 5.4 — —	10 10 10 10	2 2 2 2	B B B H						
46 47 48 49 50 51	1. 6. 28 5. 6. 28 7. 7. 28 7. 6. 28 12. 6. 28 6. 7. 28	12.10 17.30 16.30 17. » 16.35 16.33		Bain chaud local. id. Bain froid local 12°; 25'. Flexions d'un avant-bras. Elevat. alternat. des jambes Surventilat. volont. 5 min.	Assis — — — — —	23° 26°5 22° 25° 25° 24°	50' 50' 30' 40' 35' 30'	4. 4.30' 3.30' 4. 3.30' 3.30'	0.6 0.7 0.8 0.8 0.8 0.8	1.12 1.11 1.03 1.02 1.08 1.08	64 76 72 70 99 86	8.1 8.03 9.64 7.9 13.0 13.1	126 106 143 112 160 152	1.4 1.17 1.46 1.23 1.77 1.69	6.300 7.975 6.950 8.72 15.0 18.930	550 666 650 500 1.000 823	— — — 5.15 5.5 —	— — — 5.15 5.5 —	12 12 12 19 20 23	1 3/4 2 1/2 2 2 2 3	H H B H B B					Avant bras eau 40°; 40'. — 41°; 50'. Péniblement supporté.	
52 53 54 55	11. 7. 28 13. 7. 28 12. 7. 28 24. 7. 28	17.18 16.30 16.15 17.30		P. B. 36 ans 166cm 63 kgs —	Repos. — — —	Assis — Chaise longue —	27° 29°5 28° 28°	30' 30' 30' 30'	4.20' 3.30' 2.45 4.30	0.8 0.8 0.8 0.8	1.04 0.90 1.03 0.83	74 75 78 68	6.85 7.75 8.70 6.94	92 103 111 102	1.48 1.63 1.76 1.61	5.400 3.247 3.500 5.300	500 300 570 520	5.75 6.00 6.0 5.4*	[6.2]	12 11 11 10	2 2 2 2	B B B H				D trop faible : air alv. douteux	
56 57 58	10. 11. 27 30. 3. 28 » » »	16.15 16. » 18.30		L. B. 36 75 kgs —	Repos. — Après effort : conférence.	Assis — —	— 17°5 17°	15' 35' 20	3.15' 3. 5.30'	0.7 0.5 0.5	0.74 1.30 1.32	80 78 80	5.37 8.65 7.17	67 110 89	0.89 1.46 1.18	8.86 8.14 8.20	443 410 342°	— 5.05 4.65*	— 5.1 exp. —	20 16 21	2 2 2	H H H*					2° mesure après 2 h. 30.
59 60 61	26. 1. 28 » » » 23. 12. 27	17.07 17.50 16.20		F. B. 25 167cm 69 kgs	Repos. — —	Assis — —	23°5 21°5 23°5	1. 1.40' 1.30'	3.30' 4.20' 2.50'	0.5 0.5 0.4	1.05 0.97 1.02	75 73 84	7.89 5.36 8.71	105 73 103	1.52 1.05 1.49	6.65 6.69 7.06	500 500 504	— — —	— — —	14 13 14	1 3/4 1 3/4 1 3/4	H H H					2° mesure après 33'..
62 63 64 65	1. 7. 30 20. 6. 30 23. 6. 30 4. 7. 20	9.57 9.35 10.33 10. »		R. 40	Repos. — — —	Assis — Couché —	23° 25° 22°6 24°	0.50' 0.55' 1.25' 0.5'	basal basal ba al relatif	0.8 0.8 0.8 0.7	0.87 1.01 0.89 1.01	64 71 64 61	6.62 7.87 8.5 8.32	103 110 132 138	1.17 1.25 1.5 1.56	8.475 9.810 7.540 6.400	368 418 342 336	4.0 4.1 4.5 4.1	4.0 [4.0] [4.0] 4.1	23 23 22 18	2 2 2 1 3/4	B « « «					
66 67 68	20. 6. 30 2. 6. 30 24. 7. 30	11. » 10.14 11.40		A. 49 163cm 58 kgs	Repos. — —	Assis Couché —	23°5 2°5 23°	0.50' 0.35' 0.50'	relatif relatif relatif	0.8 0.8 0.8	0.945 0.96 0.83	68 68 74	8.46 12.46 10.40	124 183 140	2.13 3.15 2.4	4.175 3.583 4.000	696 477 363	4.7 4.35 4.5	4.85 4.75 [4.85]	6 7. 11	2 1 3/4 2	B » »	157 159	113 115	0.72 0.72	12.6 15.2	Inconfort.
69 70	14. 6. 30 23. 7. 30	10.35 11.40	A. A. 25 72 kgs	Repos. —	Assis couché	23° 21°	0.30' 0.15	basal relatif	0.8 0.75	0.93 1.06	70 62	6.92 6.28	98 101	1.34 1.38	5.950 3.850	3°0° 168°	4.3 4.2	5.3° 3.6	18° 23°	2 2	B »	115 116	155 116	1.34 1.	16.6 18.5	E. M. C ² H ⁵ I = C. M. CO ² = 30 %. E. M. C ² H ⁵ I = 15 % CO ² = 20 %.	
71	14. 3. 28	17.35	M. M. 20 175cm	Repos.	Assis	19°	30'	4.	0.6	1.32	67	4.20	—	—	7.52	333°	4.5	—	22°	2	H					Air alv. défectueux.	
72	9. 11. 27	17.15	L. M. 35 177cm 93 kgs	Hyperpnée.	Assis	—	15'	4.15	0.50	0.93	64	15.26	238	2.56	17.4	1.210	—	—	14	2	H					Manque d'accoutumance.	

essai correspondant. Les dosages seront pratiqués le lendemain.

NOS RÉSULTATS

Les résultats de soixante douze déterminations par la méthode à l'iodure d'éthyle appliquée ainsi que nous venons de l'exposer, sont relevés au tableau V.

Nous n'avons pas fait de choix : à ce tableau figurent des expériences satisfaisantes et de médiocres. Nous nous sommes contentés d'indiquer les chiffres qui paraissent inexacts ou douteux et de pointer les faits particuliers ayant agi sur ce résultat.

Nous exposons une technique; les résultats obtenus sont pour nous autant des témoins de cette technique, que des faits physiologiques : on verra ainsi comment jouent les causes d'erreur, on aura une idée de la proportion des succès.

Nous avouons ne rien savoir de tel sur les travaux poursuivis par ailleurs avec les méthodes de débit cardiaque. Nous n'avons laissé de côté que trois mesures; une parce que la ventilation était absolument insuffisante et que l'air alvéolaire n'avait pu être contrôlé; deux qui étaient entachées d'erreurs de dosage accidentelles.

Ces résultats nous paraissent mettre en évidence une grande sensibilité de la fonction circulatoire à tous les facteurs capables d'agir sur elle. Que le sujet n'ait eu que 10 minutes de repos au lieu des 30 ou 45 minutes habituelles; qu'il se trouve environné par le courant d'air chaud provenant d'un radiateur à vapeur, et le débit du premier sujet, G. M. passe à 6,53 et 6,99 litres alors que sa valeur moyenne est de 5,46.

Si l'on veut obtenir des chiffres susceptibles d'être comparés, d'un sujet à l'autre, et chez le même sujet, il est donc ab-

seulement indispensable d'opérer toujours dans des conditions strictement définies sous tous les rapports, et de noter toujours ces conditions. Faute d'agir ainsi, on ne ferait qu'assembler des valeurs très irrégulières, sans utilisation possible.

Il est indispensable d'agir de même si l'on veut juger de la cohésion des résultats fournis par la méthode, pour ne pas attribuer à celle-ci des variations qui sont en réalité d'ordre physiologique.

Sur un de nos sujets, nous avons effectué 21 mesures; chez un autre 19 mesures. Ils nous faut effectuer le tri des expériences qui nous serviront à calculer un débit de fond, auquel seront comparées les variations.

1° sur G. M. nous éliminerons :

Expériences N° 1 et 7 : repos préalable insuffisant.

N° 3 : courant d'air chaud.

N° 6 et 9 : demi-sommeil.

N° 14 : la seconde de deux épreuves rapprochées.

les expériences en position couchée, parce que ce sujet semble présenter dans ce cas un débit nettement plus élevé qu'en position assise.

Valeurs de base

Nous conservons ainsi dix chiffres qui forment une série cohérente, sauf en ce qui concerne l'un d'eux; expérience n° 12 7,23 litres. Rien ne nous paraît expliquer un tel chiffre. Nous n'hésitons pas à l'attribuer à quelque faute de technique, passée inaperçue. Les manipulations du débit cardiaque sont délicates, une fausse manœuvre est toujours possible. Si, sur dix chiffres, 4 ou 5 paraissaient invraisemblables, nous

penserions que la méthode peut en être la cause. Il n'y en a qu'un : la logique veut que nous tenions l'opérateur pour responsable.

Il reste donc 9 résultats recueillis à des températures de 20 à 24°, après un repos préalable égal ou supérieur à 30 minutes, 3 heures au moins après le grand repas le plus rapproché, ou 1 h. 45 après un simple goûter, en position assise.

Sujet G. M., femme 40 ans, 1 m. 62, poids 67 kilogs.

N°	Débit	Ondée	Ondée kilog.
2	5.49	65	0.97
4	4.66	59	0.88
5	5.86	73	1.09
8	5.46	62	0.92
10	5.62	64	0.95
11	4.94	68	1.01
12	4.95	64	0.95
14	5.30	71	1.06
16	6.90	98	1.46
Moyennes	5.46	69	1.03

écart moyen 0.44 soit 8 %.

On ne peut conclure de ces chiffres que, en se plaçant dans des conditions déterminées la méthode est précise à 8 % près. Car absolument rien ne nous prouve qu'elle a mesuré ici des grandeurs identiques. Température du laboratoire, état de fatigue, distance du dernier repas ont varié, pour ne tenir compte que des facteurs « pondérables ». Il reste les autres. Et il est bien probable que chez une femme dont la ventilation s'est trouvée varier de 5 l. 012 à 10 l. 600 au cours de ces 9 épreuves, la circulation a varié elle aussi.

L'autre sujet montre plus de stabilité.

H. A..., homme, 28 ans, taille 1 m. 83, poids 93 kilogs.

N°	Débit	Ondée	Ondée-kilog.
36	8.4	120	1.33
37	9.4	130	1.44
39	8.84	118	1.31
40	9.17	134	1.48
43	9.40	138	1.53
41	9.51	125	1.38

Moyenne 9.12 litres 727 cc. 1.41

Ecart moyen 0.33 soit 3,6 %.

La ventilation n'a varié que de 6,235 à 8,100.

Température de laboratoire de 23 à 29°5.

Chez H. A. six déterminations dans des conditions semblables sauf en ce qui concerne la température, ont donc concordé à 3,6 % près.

Variations à partir des valeurs de base

Position. — Au tableau V les déterminations faites dans la même position ont été groupées. Si l'on compare les chiffres susceptibles de comparaison on voit :

G. M.		Débit	Ondée
Assise	moyenne de 9 mesures	5.46	69
Etendue	moyenne de 2 mesures	7.06	111
H. A.			
Debout	moyenne de 2 mesures	8.47	99
Assis	moyenne de 2 mesures	8.51	121
Etendu	moyenne de 6 mesures	9.48	136

Nous retrouvons par conséquent, avec une réelle netteté, l'augmentation du débit cardiaque en position couchée si-

gnalée par divers auteurs, avec augmentation du débit systolique.

Température de la pièce. — Au tableau V les déterminations, dans chaque position, ont été classées dans l'ordre des températures croissantes. On voit que, dans l'ensemble, les chiffres du débit s'élèvent franchement, dans chaque groupe, de haut en bas. Une élévation de un degré semble avoir d'autant plus d'action qu'on s'éloigne des températures moyennes auxquelles le sujet est adapté.

Repos préalable. — L'action de ce facteur est évident.

G. M. Débit moyen après un repos > 30 minutes : 5.46

Expér. 1 après un repos 10 minutes : 6.53

Expér. 7 après un repos 5 minutes : 8.62

H. A. Débit moyen après repos > 30 minutes : 9.48

Expér. 38 après un repos 0 minutes : 11.97

Repas. — Connaissant l'action de cette cause de variation, nous nous en sommes très soigneusement écartés. Trop constamment pour permettre des comparaisons, il semble bien cependant que 2 h. 1/2 après un repas normal, le débit n'ait pas retrouvé sa valeur de base et qu'on ne doive pas attribuer moins de 3 heures et demie en moyenne au retour à la normale.

Ventilation. — Une expérience respiratoire comportant le port d'un masque, d'une embouchure, d'une pince nasale, etc... entraîne très fréquemment de l'hyperpnée involontaire. Dans le but d'apprécier l'action possible de ce facteur sur le débit cardiaque, nous avons fait 2 expériences de surventilation volontaire :

H. A. Homme, même sujet que ci-dessus :

Débit moyen assis : 8.51.

Au cours de 5 minutes de surventilation volontaire.

DR = 18 l. 980. Débit cardiaque 13,10.

J. M. Femme. 27 ans, 50 kgs. Débit au repos : 5,86.

Surventilation 5 minutes. DR = 15 l. 500

Débit cardiaque : 11,07.

Le quotient respiratoire, atteint 1,07 par élimination exagérée de CO² sans augmentation correspondante de la consommation d'oxygène.

La surventilation modérée augmente donc le débit cardiaque, au moins pendant les premières minutes.

L. M. Homme 35 ans 93 kilogs. Hyperpnée spontanée considérable par manque d'accoutumance.

DR = 17 l. 400. Débit cardiaque : 15 l. 25.

A la lumière de ces résultats extrêmes, si l'on examine les chiffres courants, on voit que lorsque la ventilation s'écarte suffisamment de la moyenne, les chiffres correspondants de débit ont une tendance à s'élever. Pour apprécier complètement ces faits, la mesure concomitante des échanges respiratoires serait indispensable.

Somnolence. — Deux mesures chez G. M. faites pendant un demi-sommeil ont montré un abaissement notable du débit cardiaque.

G. M. Débit moyen, assise = 5,46.

Demi-sommeil, moyenne de 2 = 3,63.

Exercice. — Nous nous sommes bornés à dessein à un exercice modéré.

Expérience 49. Le sujet H. A. tenant à la main un poids de 1 kg. et le coude appuyé, fléchissait et étendait l'avant-bras au rythme de 20 flexions par minute. Il commençait 4 minutes avant et continuait pendant les 10 minutes d'inhalation.

Le chiffre obtenu pour le débit est au-dessous du chiffre

moyen : 7,9 pour une moyenne de 8,51. Le pouls n'est pas accéléré. Le rythme et le débit respiratoire sont pourtant légèrement accrus.

Expériences 21 et 50. Les sujets, assis confortablement sur la chaise « transatlantique » élevaient alternativement les jambes à l'horizontale, au rythme de 15 à 20 mouvements par minute. La réponse du débit cardiaque est cette fois tout à fait franche :

G. M. Débit moyen assise au repos : 5.46.

Exercice, assise : 10.30.

H. A. Débit moyen assis au repos : 8.51.

Exercice, assis : 16.00.

Par cette manœuvre, chez des sujets normaux, on semble donc doubler à peu près le débit cardiaque. L'épreuve peut être aisément graduée. Nous souhaitons l'utiliser pour étudier la viciation de la réponse dans les cas pathologiques.

Bains locaux. — Expériences 46, 47 et 48.

Le sujet H. A. parfaitement sain et robuste n'a que très peu réagi aux bains de l'avant-bras. Tout au plus, les bains à 40-44° auraient-ils entraîné une très légère chute du débit (0.500); le bain froid à 12° une certaine augmentation (1.00) L. DAUTREBANDE a obtenu une réponse inverse, et beaucoup plus importante, chez les cardiaques décompensés.

Déterminations successives.

G. M. à 45 min. d'intervalle : 5.30 puis 4.80.

L. B. à 2. h. 30 d'intervalle : 8.65 puis 7.17.

F. B. à 33 min. d'intervalle : 7.89 puis 5.36.

soit, pour la moyennée des trois expériences une chute de 33 % de la première à la seconde épreuve.

Un fait semblable a été relevé par plusieurs auteurs (CULLIS, RENDEL, DAHL, DAVIES et GILCHRIST). Les adversaires de la méthode l'attribuent au retour par le sang veineux ; l'ac-

cumulation aboutirait, dans la 2^e expérience à surestimer la quantité de C^2H^5I emportée par litre de sang et à sous-estimer le débit.

Cependant, les faits que nous rapportons plus loin et qui démontrent la réalité du retour veineux *pendant* l'expérience, démontrent tout aussi clairement que, quelques minutes après la fin de l'inhalation, le sang ne ramène plus au poumon d'iodure d'éthyle diffusible. Nous avons pratiqué l'expérience suivante.

6 mars. — 0,6 cc. d'iodure d'éthyle dans le spiromètre de 100 l.; inhalation en 10 minutes de 77 litres de mélange. Après quoi le sujet respire à l'air libre pendant 1/2 heure, comme il ferait entre deux déterminations.

Au bout de ce temps, on prélève pendant 10 minutes l'air expiré et l'air alvéolaire automatique.

Concentration expirée 0,01 mgr.

Concentration alvéolaire 0,02 mgr.

C'est-à-dire zéro : écart probable du dosage.

On ne voit donc pas ce qui pourrait interférer avec les concentrations en jeu dans la seconde expérience lorsque l'on pratique des mesures répétées.

S'agit-il d'une action pharmacodynamique dépressive? C'est possible, et c'est l'hypothèse à laquelle se rangent, jusqu'à plus ample informé DAVIES et GILCHRIST.

Cependant, nous observons qu'au tableau reproduit page 163 d'après HENDERSON et HAGGARD une deuxième expérience faite sur le chien C., 50 minutes après la première, a donné :

Première expérience	iod. éthyle	0,80	Fick	0,75
---------------------	-------------	------	------	------

Deuxième expérience	iod. éthyle	0,57	Fick	0,73
---------------------	-------------	------	------	------

Si des faits nouveaux confirmaient ce fait-là, ce n'est pas à une réduction réelle de la circulation dans la 2^e épreuve qu'il faudrait s'arrêter, mais à une réduction purement apparente qui serait caractéristique de la méthode. Resterait encore à l'expliquer.

En résumé, nous avons retrouvé avec la méthode à l'iodure d'éthyle des valeurs du débit cardiaque, absolues et relatives, comparables à celles qui sont apportées par les méthodes à l'acide carbonique, avec une bonne fixité des chiffres de base et des variations de sens et l'amplitude apparemment normaux.

TROISIEME PARTIE

ÉTUDE CRITIQUE DE LA MÉTHODE A L'IODURE D'ÉTHYLE

Le mémoire original de Y. HENDERSON et H.-W. HAGGARD décrivant la méthode à l'iodure d'éthyle pour la mesure du débit cardiaque et donnant les premiers résultats recueillis a paru en 1925. Depuis lors, plus de 40 publications ont été consacrées à cette méthode, qui est alternativement approuvée, modifiée, critiquée.

Dans l'ensemble elle est accueillie avec faveur, et ceux qui lui ont fait les objections les plus pressantes ont généralement proposé une modification de technique qui leur parût en triompher.

Mais rendons à César ce qui lui appartient : il n'y a qu'une méthode à l'iodure d'éthyle, celle de Y. HENDERSON et H.-W. HAGGARD. Considérer comme une méthode personnelle de mesure du débit cardiaque telle ou telle modification de technique ou de dosage ce serait se montrer trop peu sévère sur le choix des mots.

Qu'on lui préfère, pour un propos déterminé, une autre des méthodes que nous avons signalées, cela se conçoit sans peine : elle ne vise pas à supplanter toutes ses aînées. Mais il semble bien que si quelques-uns l'ont abandonnée après un premier essai, ce soit surtout pour en avoir fait une mise au point insuffisante.

Au débat qui est ouvert à son sujet nous ne prétendons aucunement donner une conclusion définitive.

Nous avons souhaité apporter dans la première partie de ce travail une étude expérimentale et des résultats qui puissent servir avec les autres études du même genre, à estimer cette méthode, à préciser ses conditions d'application, à définir certains écueils techniques qu'il est aussi dangereux de méconnaître que de juger infranchissables.

Nous voudrions rapprocher ces constatations de celles qui ont été faites par ailleurs, pour définir quels sont les points faibles de la méthode, et dans quel sens il faut souhaiter voir se développer les recherches la concernant.

Entre la confiance aveugle et le dénigrement systématique, il y a place pour une attitude de libre examen; c'est celle qui nous paraît convenir ici parce que c'est celle qui doit permettre le progrès.

*
**

Nous passerons successivement en revue les variantes de technique qui ont été proposées, touchant le dosage et les procédés de collection. Puis nous examinerons les objections théoriques qui peuvent être faites à la méthode.

La question de l'air alvéolaire tient à la fois aux deux chapitres : elle servira de transition.

VARIANTES TECHNIQUES

LES PROCÉDÉS DE COLLECTION

Nous avons indiqué chemin faisant différentes améliorations de détail qui avaient été ou pouvaient être apportées à l'appareillage ou à son emploi.

A. — Signalons encore que S. WRIGHT et M. KREMER, appliquant cette méthode au laboratoire de physiologie du Mid-

Glaxo Hospital ont employé pour la collection des échantillons en tubes à eau, une valve électrique dont le pointeau est ouvert par un électro-aimant à chaque inspiration du sujet. Le prélèvement des échantillons d'air inspiré, expiré et alvéolaire se trouve réparti sur plusieurs minutes, vers la fin de l'expérience. On achève ainsi l'homogénéisation : d'autre part, on n'a besoin que de 250 cc. d'air expiré terminal, ce qui permet de ne prélever que quelques centimètres cubes sur chaque expiration. Malgré ces conditions qui paraissent favorables, la concordance du CO_2 automatique avec le CO_2 HALDANE-PRIESTLEY est moins bonne que celle que nous avons obtenue. Les auteurs ne donnent qu'une dizaine de résultats; ils proviennent peut-être d'expériences pratiquées avant achèvement de la mise au point.

B. — Le groupement en batterie des tubes à échantillons présente des avantages, mais d'une façon générale il faut se garder des longues tubulures conduisant aux tubes à prélèvement, à moins que des dispositions très sûres ne soient prises pour assurer le rinçage de ces tubulures.

Pour notre part, lorsqu'une tubulure de prélèvement ne peut être entièrement remplie par l'eau qui servira à l'aspiration, nous lavons l'espace nuisible à plusieurs reprises par des mouvements d'aller et retour, ou par aspiration préalable vers un réservoir latéral.

C. — J. BRETEY se sert de mercure pour manier le mélange gazeux. Il ne semble pas y trouver d'inconvénients appréciables. Ses tubes n'ayant que 125 cc., une provision de 300 à 400 cc. de mercure lui suffit.

LES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE DOSAGE

Méthode à l'anhydride iodique. — La plupart des auteurs qui ont expérimenté la méthode à l'iodure d'éthyle ont uti-

lisé la méthode de dosage proposée par Y. HENDERSON et H.-W. HAGGARD, au moyen de l'anhydride iodique I_2O_5 .

L'échantillon gazeux est entraîné par un courant d'air de vitesse appropriée à travers un tube en U contenant le pentoxyde maintenu à une température de 180 à 200°. L'iode provenant à la fois de $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ et de I_2O_5 est recueilli dans une solution d'iodure de potassium par barbotage, et dosé par l'hyposulfite de soude en présence d'empois d'amidon.

La technique de ce dosage a été soigneusement exposée dans le mémoire original de 1925. Y. HENDERSON y a apporté quelques retouches en 1926 [282]. Différents auteurs ont adopté divers perfectionnements. - Ainsi I. STARR et J.-C. GAMBLE [582] utilisent un compteur indiquant la vitesse du courant d'air à chaque moment. CULLIS RENDELL et DAHL [107] DAVIES et GILCHRIST [125], utilisent, au lieu de bain d'huile, une étuve thermo-électrique.

Ainsi mise au point, cette méthode a donné satisfaction à la plupart de ceux qui l'ont employée. Y. HENDERSON a obtenu des résultats concordant avec une approximation de 1 %.

Sur 3 séries de 3 et une série de 2 échantillons d'un même milieu, CULLIS RENDEL et DAHL ont obtenu des écarts maxima de : 1,4; 2,2; 1,0 et 0,3 %.

Un contrôle pratiqué à l'intention de ces auteurs par J.-A. GARDNER sur des quantités pesées (assez grandes) a fourni un rendement en iode d'environ 99 % de la valeur théorique.

S. WRIGHT et M. KREMER, en 1927, ont eu quelques difficultés à mettre au point ce dosage, mais cela fait, ils ont obtenu pour des échantillons simultanés, des chiffres concordant à 1 ou 2 % près, quelquefois moins [658].

Cependant, I. STARR et J.-C. GAMBLE en sont venus à douter de la fidélité de cette méthode et l'ont abandonnée pour la méthode à l'azotate d'argent que nous avons utilisée.

ROSEN et WHITE [546], en 1926 puis LILJESTRAND [426] ne sont

pas parvenus à employer l'anhydride iodique de façon satisfaisante. J. BRETEY [75] pas davantage.

Les objections principales faites à la méthode sont les suivantes :

1° Elle n'est pas spécifique de l'iodure d'éthyle et totalise avec celui-ci les quantités de certaines substances pouvant se trouver dans l'air expiré telles que : oxyde de carbone, acétone, alcool; et à l'occasion nombre d'autres corps ayant moins de chances de s'y rencontrer.

2° L'anhydride iodique présente un taux de décomposition propre, dans les conditions de l'expérience. Il faut le déterminer pour opérer la correction correspondante. Or, il arrive fréquemment que ce taux de décomposition ne soit pas fixe. Il peut varier avec la température, peut-être avec la vitesse du courant gazeux.

3° On n'est pas assuré de décomposer tout l'iodure d'éthyle d'un échantillon.

A quoi les défenseurs de la méthode répondent :

1° Les substances pouvant réagir avec I_2O_5 ont peu de chances d'être présentes dans l'air expiré. L'air du laboratoire pouvant contenir de l'oxyde de carbone, il suffit de faire venir de l'extérieur l'air qui entraîne l'échantillon.

2° l'anhydride iodique, pour donner satisfaction, doit en effet être préparé de façon spéciale [294]. Mais, cela étant, le taux de décomposition doit rester fixe si l'expérience est bien conduite. Un tube qui ne donnerait pas satisfaction serait simplement écarté.

3° En réglant le courant d'air à une vitesse lente au début on assure la décomposition totale de C_2H_5I ; en accélérant ensuite la vitesse, on entraîne tout l'iode libéré. Le taux de décomposition propre moyen n'en est pas affecté.

4° Cette méthode a l'avantage d'être d'application aisée

une fois les appareils en route et de fournir les résultats immédiatement.

Il est certain que ces discussions sont un peu troublantes. Il est impossible de mettre en doute l'exactitude des résultats satisfaisants apportés par des auteurs de la valeur du Professeur Y. HENDERSON. Il reste à penser que les précautions dont il a pu s'entourer, et dont la tradition a inspiré ses disciples directs, n'ont sans doute pu être réalisées par tous.

La crainte de ne pas y réussir, alors que les essais devaient obliger à réunir un appareillage assez important nous ont déterminé à renoncer à cette méthode.

Méthode eudiométrique. — H. R. OLIVIER, J. BRETEY et M. HERBAIN ont appliqué à l'iodure d'éthyle la méthode préconisée par le Professeur M. NICLOUX pour le dosage du chlorure d'éthyle. Cet auteur avait montré en 1908 tout l'intérêt qu'il y a pour la détermination de faibles quantités de cet anesthésique, à le brûler dans un eudiomètre-grisoumètre de GREHANT [497].

La précision exigée par les méthodes du débit cardiaque étant encore plus grande, OLIVIER, BRETEY et HERBAIN ont fait construire un appareil spécial, dont la forme adulte est soigneusement décrite dans la thèse de J. BRETEY.

Cet appareil est du type de l'appareil J. S. HALDANE grand modèle avec grisoumètre, employé par cet auteur pour l'analyse de l'air des mines, équipé avec un brûleur original très soigneusement mis au point.

L'échantillon gazeux est de 100 cc., le mesureur est gradué en centièmes de centimètre cube sur 8 cc.; les lectures sont faites au moyen d'un viseur à microscope et réticule. L'appareil est doté comme le HALDANE du compensateur thermobarométrique de WILLIAM et RUSSEL-PETTERSON qui évite toute erreur tenant aux variations de température et de pression.

L'ensemble est plongé dans une vaste cuve à eau.

L'échantillon étant prélevé, on absorbe d'abord par la potasse l'acide carbonique qu'il contient : première lecture. Puis on brûle l'iodure d'éthyle en le faisant passer à plusieurs reprises par le brûleur dont le filament est porté au rouge blanc. 6 passages sont suffisants à raison de 2 minutes par passage. La combustion répond à la formule :



Tous les produits de combustion disparaissent volumétriquement : H_2O se condense, I_2 se dissout, CO_2 est absorbé par la potasse. Il s'ensuit que pour 4 volumes de $\text{C}^2\text{H}_5\text{I}$, il y a disparition de 17 volumes, condition favorable à la précision. C'est ce que constate une 2^e lecture.

Les mesures étant faites en volume, et à des températures différentes, toutes les lectures doivent être corrigées pour la température, la pression et la tension de vapeur d'eau.

Cette technique est très séduisante et il faut souhaiter qu'elle donne dans la pratique des résultats aussi heureux que l'escomptent ses auteurs.

Avant de pouvoir être généralisée, il lui reste à faire ses preuves sur les deux points suivants :

1^o *Spécificité.* — Tous les corps combustibles pouvant se trouver dans l'air sont déterminés par ce procédé. En particulier, ceux que l'on reprochait à la méthode de l'anhydride iodique de déceler. Les principaux nous semblent être :

Oxyde de carbone qui, présent dans l'air des laboratoires dès qu'il y brûle une flamme de gaz, se trouve par conséquent dans l'air respiré.

L'acétone qui dans certaines conditions pathologiques peut être éliminé par le sujet.

L'alcool, dont la présence dans l'air expiré peut provenir soit de l'alimentation, soit de la décomposition même de l'iodure d'éthyle dans l'organisme suivant la formule :



Assurément, si cette formule répond bien à la réalité des faits, l'alcool produit par l'absorption de quelque 40 ou 50 centigrammes d'iodure d'éthyle au cours d'une séance, est une quantité très faible. Le coefficient de solubilité de l'alcool est extrêmement élevé, de l'ordre de $K = 1.500$. Il est donc parfaitement possible qu'aucune quantité décelable n'en soit expirée en pratique. Mais il est nécessaire que ce soit expérimentalement démontré.

Les observations de G. LILJESTRAND et P. LINDE (1930 [421]) sur l'élimination de l'alcool dans l'air expiré pourraient sans doute être mises à profit en ce sens.

Peut-être parviendrait-on, si cette méthode s'avère assez sensible, à déceler de très faibles quantités d'alcool en faisant barboter l'air expiré à travers une solution de bichromate de potasse en milieu acide.

2° *Précision.* — Des déterminations faites sur un même milieu ont donné le 19.VIII.28 sur 8 mesures, des écarts absolus de 0 à 0,055 mgr. sur des quantités extrêmement faibles de l'ordre de 0,14 mgr.

Cinq centièmes de milligrammes, c'est là un écart maximum très peu important. Il n'en est pas moins vrai que sur une quantité de 0,14 mgr. il représente une erreur un peu supérieure à 33 pour cent. On retrouve ici l'inconvénient qu'il y a à opérer sur un volume réduit à 100 cc. pour des concentrations aussi faibles.

D'ailleurs, la régularité des résultats fournis par une méthode de dosage pour la détermination de quantités constantes, dans des conditions identiques, si elle est une preuve nécessaire de la validité de la méthode, n'en est pas une preuve suffisante. Dans des circonstances identiques, les causes d'erreur en jeu ont en effet chance de jouer de façon identique.

J. BRETEY a effectué le dosage de quantités connues d'iodure d'éthyle. Celles-ci étaient appréciées, non par pesée

directe, mais par mesure volumétrique au moyen d'un tube capillaire étalonné au mercure. Les déterminations malheureusement ont porté sur des quantités qui sont de 5 à 30 fois supérieures aux quantités en expérience au cours d'une mesure de débit cardiaque.

Les poids connus oscillaient de 2,38 à 4,69 mgr; l'erreur absolue correspondante a varié dans la meilleure série de 0,024 à 0,28 mgr. sur 7 déterminations; l'erreur relative variant de 0,5 à 6,0 %, moyenne 3,5 %.

Cela paraît très satisfaisant. Il n'en reste pas moins que l'erreur absolue moyenne est de 0,12 mgr. sur 7 déterminations.

Or les concentrations cliniques, sont d'après J. BRETEY lui-même, de l'ordre de 0,65 mgr. par échantillon de 100 cc. d'air inspiré et 0,15 mgr. par échantillon d'air alvéolaire.

Si l'erreur absolue moyen en de 0,12 mgr était une constante de l'appareil, elle pourrait donc atteindre pour l'air alvéolaire 80 % ou les 4/5 de la quantité à doser.

Il nous paraîtrait surprenant qu'elle atteignit de telles proportions; mais nous sommes tellement loin des 5 à 6 % qui peuvent être tolérables comme écarts probables de dosage, qu'un supplément de démonstration paraît indispensable.

J. BRETEY suppose que les erreurs sont proportionnelles aux quantités en expérience. Cela n'est pas impossible, mais il n'en apporte pas de preuve et les chiffres qu'il fournit ne semblent pas le confirmer. Exemples :

Expérience	Poids à doser mgr	Ecart absolu mgr	Ecart relatif %
6	2,484	0,098	4,0
4	3,296	0,146	4,5
2	4,721	0,024	0,5
3	4,748	0,058	1,2
5	4,776	0,294	6,0

La méthode volumétrique au moyen d'un tube capillaire pour la mesure de petites quantités d'iodure d'éthyle n'est elle-même peut-être pas sans défauts.

J. BRETEY employant sa méthode a entrepris de contrôler les résultats fournis par la méthode I. STARR et J. C. GAMBLE. Les écarts qu'il a obtenu avec celle-ci pour des dosages d'un même milieu sont beaucoup plus élevés que ceux qu'ont obtenu STARR et GAMBLE et nous-mêmes. L'un d'eux atteint 0,10 mgr sur un poids de 1,00 mgr environ; il est probable qu'il doit être attribué à quelque erreur de technique. Ses derniers dosages à l'azotage d'argent sont beaucoup plus cohérents : 1,15; 1,15. 1,05; 1,04. 1,07; 1,06.

Il a observé un écart régulier entre les deux méthodes, tendant à faire croire que la réaction avec l'azotate d'argent n'est pas complète. Il est probable qu'ici, ou bien le coefficient propre de la solution d'azotate d'argent n'a pas été contrôlé, ou bien la méthode eudiométrique donne des résultats régulièrement trop élevés.

Une telle confrontation, en effet, ne peut présenter de valeur avant que la méthode eudiométrique ait fourni elle-même sur des quantités pesées de l'ordre des quantités cliniques, la démonstration de son exactitude, démonstration qui a été apportée pour la méthode de STARR et GAMBLE.

Observons que la méthode de STARR et GAMBLE à l'azotate d'argent n'a été critiquée par aucun autre auteur en ce qui concerne sa précision. Celle-ci a été reconnue par Y. HENDERSON lui-même, champion de la méthode au pentoxyde. Le seul reproch qui lui ait été fait jusqu'ici est sa lenteur, puisque les dosages doivent être remis au lendemain. Ce reproche est parfaitement justifié.

Il faut souhaiter vivement, dans l'intérêt de la méthode à l'iodure d'éthyle, que la technique eudiométrique, appliquée au dosage de ce corps, parvienne à achever sa preuve. Elle est élégante et rapide, et si elle nécessite un appareillage

assez coûteux, elle est d'application relativement aisée. L'appareil pourrait être complété par un absorbeur à oxygène. Sans doute sous la forme où il est présenté, permet-il déjà le dosage de l'oxygène par combustion d'hydrogène.

Une méthode originale de dosage de l'iodure d'éthyle aurait été proposée par LEHMAN (cité par Y. HENDERSON et MORBITZ 1930 [305]). Nous n'avons pas eu l'occasion de l'examiner.

L'AIR ALVÉOLAIRE

Le prélèvement automatique de l'air expiré terminal a été adopté par la plupart des auteurs qui ont appliqué la méthode de l'iodure d'éthyle, comme fournissant une approximation suffisante de l'air alvéolaire vrai au cours de l'expérience.

En 1926, J. W. MOORE, W. F. HAMILTON et J. M. KINSMAN lui ont préféré par principe, une technique analogue à celle de HALDANE et PRIESTLEY.

D'autre part, le procédé automatique a été vivement critiqué, à notre connaissance, par deux auteurs :

H. BARCROFT, Vintner Exhibitioner au Kings's College, de Cambridge en 1927 [14].

J. BRETEY, de Paris, en 1931 [75].

Le premier lui reproche de fournir de l'air plus veineux que l'air alvéolaire moyen, plus riche en CO_2 ou plus pauvre en iodure d'éthyle, ce qui conduirait à une surestimation du débit cardiaque pouvant atteindre 20 à 30 pour cent.

Le second lui reproche d'être plus pauvre en CO_2 , plus mêlé d'air pur, que l'air alvéolaire moyen, ce qui conduirait à une sous-estimation du débit pouvant atteindre 45 pour cent.

H. BARCROFT ne semble pas avoir pratiqué de recherches expérimentales. Il prend pour point de départ les chiffres apportés par A. KROGH et J. LINDHARD dans un travail de 1914 [387] sur « la composition moyenne de l'air alvéolaire et ses variations durant le cycle respiratoire ». De ces chif-

fres, il tire au moyen de calculs arithmétiques et de constructions graphiques des conclusions d'une extrême rigueur logique.

J. BRETEY a pratiqué 18 mesures comparatives qui paraissent peu satisfaisantes.

D'autre part s'appuyant sur les résultats de J.-S. HALDANE et de S. WRIGHT et KREMER, il estime impossible que l'air recueilli à la fin d'une série d'expirations soit de l'air alvéolaire vrai pour des sujets ayant un air courant inférieur à 600 ou 800 cc., c'est-à-dire ayant un air courant normal.

En présence de ces critiques, notre position, d'ailleurs eclectique, est la suivante : jusqu'à plus ample informé l'air automatique est utilisable dans des conditions bien déterminées et sous bénéfice d'un contrôle régulier.

Nous l'appuierons sur 1° des considérations techniques propres à la méthode que nous étudions; 2° des considérations théoriques tenant à la notion d'air alvéolaire; 3° des témoignages.

1° Technique. — a) J. BRETEY a recueilli des échantillons automatiques dont la concentration en CO_2 est inférieure de 0,4 cc. en moyenne (écart absolu) à la concentration de ses échantillons HALDANE-PRIESTLEY. Tous les écarts sont de même signe, bien que l'air courant dépasse généralement 463 cc. et atteigne une fois 600 cc.

Cet écart n'est pas considérable. Si le CO_2 alvéolaire vrai est en moyenne de 5,4 % dans les conditions de l'expérience, la différence n'est que de 8 %. Pour une méthode qui vise à être clinique, un tel écart, dont l'ampleur peut être connue, sera jugée tolérable par beaucoup.

Mais cet écart est près de trois fois plus grand (exactement 2,7 fois) que celui que nous avons observé en moyenne dans les mêmes conditions et qui est 0,17 cc. ou 3,8 % (sur la base CO_2 vrai = 5,4 %). Il paraît nettement plus élevé que les écarts signalés par ailleurs.

Il peut être dû à un défaut de réglage de l'appareil; si le circuit alvéolaire présente un débit insuffisant, il ne peut assurer le lavage du tube à échantillons, plein d'air pur au début de l'expérience; or, il n'est fait mention d'aucune expérience de réglage.

b) L'auteur a pratiqué des expériences de débit cardiaque dans lesquelles l'air automatique et l'air HALDANE-PRIESTLEY étaient recueillis simultanément.

On pourrait s'attendre, dans ces conditions, à trouver des écarts plus grands en C^2H^5I qu'en CO^2 et nous y reviendrons page 141. Mais au moins semble-t-il certain que plus l'air alvéolaire sera défectueux sous le rapport de CO^2 , plus il le sera en C^2H^5I . Les chiffres de J. BRETEY ne répondent pas à cette loi.

	Air crt		H. P.	Autom.	Ecart
1 JD.	357	CO^2	5,59	4,87	12 %
		C^2H^5I	0,23	0,28	18 %
		Débit	7,20	5,90	18 %
2 RG.	600	CO^2	6,40	5,82	8 %
		C^2H^5I	0,11	0,20	45 %
		Débit	8,46	4,57	45 %
3 HO.	464	CO^2	5,08	4,47	12 %
		C^2H^5I	0,21	0,30	30 %
4 HO	474	CO^2	5,17	4,94	4 %
		C^2H^5I	0,25	0,32	22 %
		Débit	4,81	3,73	22 %
5 JB.	463	CO^2	5,49	5,17	4,5 %
		C^2H^5I	0,20	0,23	13 %
		Débit	7,69	6,65	13 %

Nous avons calculé les écarts de la colonne de droite en prenant pour base les chiffres HALDANE-PRIESTLEY pour CO^2 et le débit, les chiffres « automatiques » pour C^2H^5I . On voit qu'il

semble n'y avoir aucune relation entre les écarts en CO_2 et les écarts en $\text{C}^2\text{H}_5\text{I}$.

A moins que des erreurs de dosage ne soient en jeu, il faut probablement en rendre responsable un rinçage défectueux du tube automatique.

Ces expériences mériteraient d'être reprises; dans de bonnes conditions, elles auront l'intérêt de montrer à quels écarts pour les chiffres de débit aboutissent dans la pratique les écarts pour les chiffres de CO_2 alvéolaire.

On a pu penser que le calcul à partir de l'écart en CO_2 permettrait d'opérer une correction [486] il n'en est rien en réalité.

2° *Air alvéolaire, air courant et espace nuisible.* — Nous avons résumé plus haut (p. 81) les notions actuelles concernant l'air alvéolaire et l'espace mort respiratoire.

On peut considérer qu'au point de vue de la ventilation, l'appareil respiratoire comprend deux zones : la zone alvéolaire, la zone de l'espace nuisible.

a) *Air alvéolaire.* — L'air contenu dans la zone alvéolaire présente une composition uniforme dans tout le poumon, dans les conditions normales et en position verticale. Cette composition varie peu au cours du cycle respiratoire normal au repos : un peu plus riche en CO_2 à la fin de l'expiration, par diffusion provenant du sang veineux; un peu plus pauvre en CO_2 à la fin de l'inspiration, par diffusion provenant de l'air inspiré.

Pour surprendre cette composition à un moment quelconque du cycle, il faut, au moment souhaité, faire faire au sujet une expiration profonde et *rapide*. Le mot anglais est « sharp » : vif, violent. En effet, si l'expiration se prolonge, on n'obtient plus, dans sa dernière partie, de l'air *tel qu'il était* dans le poumon au moment choisi, mais de l'air progressivement concentré en CO_2 . L'idéal serait que l'expiration fut instantanée.

Par contre, il ne semble pas nécessaire de se montrer très difficile, au cours de cette expiration profonde brusquée, sur la quantité d'air qu'on prélèvera et le moment où on le prélèvera : à partir du moment où l'on a lavé l'espace mort, tout l'air expiré ainsi est de l'air alvéolaire. Reportons-nous à la page 82 : lorsque le sujet de HALDANE a expiré 600 cc. on pourrait prélever tout ce qu'il expire au-delà, soit 900 cc. s'il expire 1.500 cc. en tout, on obtiendrait ainsi 900 cc. d'air alvéolaire.

Encore une fois, cela n'est vrai que pour une expiration *brusque*; au cours d'une expérience HALDANE-PRIESTLEY il arrive qu'on fasse moins bien en voulant trop bien faire : si l'ont fait prolonger les expirations par le sujet, on obtient des concentrations en CO_2 qui sont régulièrement trop élevées. Cette remarque trouve son application lorsqu'il s'agit de juger par comparaison l'air expiré terminal recueilli automatiquement.

Mais comment exactement oscille la composition de l'air alvéolaire au cours d'un cycle respiratoire? A. KROCH et J. LINDHARD se sont attachés à le définir dans un travail extrêmement intéressant, publié en 1914 [387] : celui même sur lequel H. BARCROFT appuie ses raisonnements.

En combinant chez un même sujet le prélèvement d'échantillons HALDANE-PRIESTLEY et d'échantillons d'air expiré effectué dans la bouche même, ils sont parvenus à établir la courbe que nous reproduisons fig. 7 (pointillé).

L'allure générale de cette courbe est très instructive, mais son établissement paraît justifier deux observations :

1° le sujet considéré présente un type respiratoire « exceptionnellement profond et lent », disent les auteurs. Son air courant en effet dépasse 1 litre pour un rythme de 4 respirations par minute. Ces conditions sont de nature à produire de grandes variations alvéolaires au cours du cycle respiratoire.

2° toute la partie inférieure de la courbe est extrapolée. Le chiffre de 4,8 % de CO_2 adopté pour la concentration de l'air alvéolaire à la fin de l'inspiration est franchement anormal. Il a été *calculé* à partir d'une mesure de l'espace mort du sujet pratiquée au moyen de l'hydrogène. On a compris, depuis lors, combien cette méthode était sujette à caution [240]. Une valeur de 5,2 % serait de l'ordre de celles que fournit habituellement la technique HALDANE-PRIESTLEY (page 84).

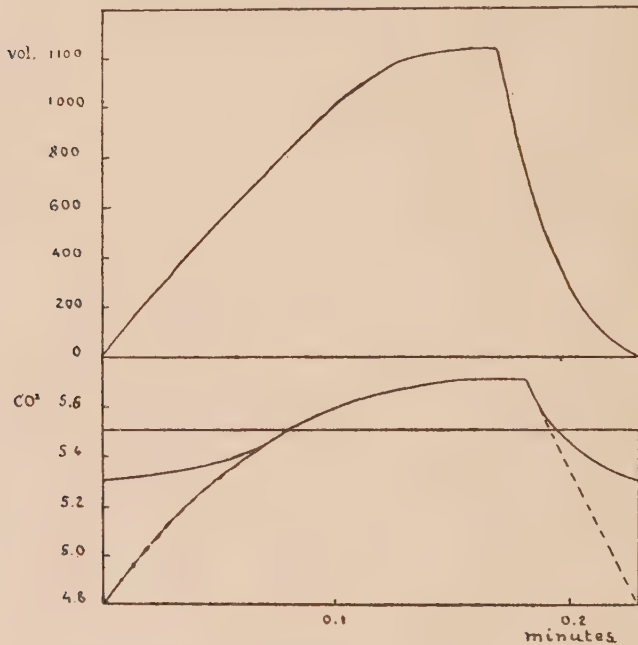


Fig. 7. — Variations du CO_2 alvéolaire au cours du cycle respiratoire. En haut, volume expiré en centimètres cubes au-dessous, taux de CO_2 dans les alvéoles. (D'après A. Krogh et J. Lindhard, modifié).

En adoptant une telle valeur, la courbe prend l'allure qu'indique le trait plein de la figure, et qui nous paraît ainsi donner une bonne idée des variations habituelles de l'air alvéolaire au repos, chez le sujet normal.

A partir du moment où l'espace mort est lavé, la courbe de l'air expiré est superposable à cette courbe de l'air alvéolaire.

La ligne horizontale fig. 7 représente la moyenne arithmétique entre les chiffres extrêmes, c'est-à-dire la valeur en CO_2 de l'air alvéolaire moyen HALDANE-PRIESTLEY.

On voit que l'air prélevé automatiquement au cours d'une série d'expirations semblables aura une composition plus ou moins voisine de la moyenne, selon que le prélèvement sera effectué plus ou moins tôt.

Si l'échantillon est strictement *terminal*, il sera un peu trop concentré en CO_2 ; si son prélèvement est réparti sur une plus longue période, il pourra être équivalent à l'air alvéolaire moyen. C'est pourquoi KROCH et LINDHARD écrivent « La pratique qui a prévalu, dans les laboratoires danois, de prendre des échantillons par petites portions prélevées à la fin d'un certain nombre d'expirations normales pare aux erreurs accidentelles et donne, quand la respiration est assez profonde (au moins 3 fois la valeur de l'espace mort) des valeurs précises pour la composition de l'air alvéolaire *au moment* du prélèvement, mais la différence entre un tel échantillon et l'air alvéolaire *moyen* peut varier ».

Résumons ce qui précède : pendant la respiration normale au repos l'air expiré terminal risque d'être plus veineux que l'air alvéolaire moyen. Cependant, pour une amplitude respiratoire moyenne, l'écart ne saurait être grand, parce que les variations mêmes de l'air alvéolaire profond ne sont pas grandes dans ce cas.

b) *Espace nuisible*. — Encore faut-il que l'amplitude respiratoire soit assez grande pour que le rinçage de l'espace mort soit assuré. La façon dont s'effectue le lavage de cet espace par une expiration rapide est représenté par la forme de la courbe fig. 2.

Sur le sujet considéré, il est à peu près satisfaisant à partir

de 600 cc. expirés; tout à fait satisfaisant à partir de 800 cc. expirés.

Est-ce à dire que, dans aucun cas, l'espace mort respiratoire ne puisse être lavé à moins? Nous ne le pensons pas.

1° L'espace nuisible varie selon les sujets; ceux qui adoptent une faible amplitude respiratoire ont généralement un espace mort de faible volume.

2° L'espace mort chez le même sujet varie selon l'amplitude respiratoire : seconde raison pour qu'un air courant de faible volume n'ait à laver qu'un petit espace mort.

3° La variabilité de l'espace mort a un corollaire qui ne nous semble pas avoir été souligné jusqu'ici : si l'espace mort, comme il est très probable, dépend essentiellement des conditions mécaniques et est en relation avec le degré d'expansion thoraco-diaphragmatique au moment où on le mesure, il s'ensuit qu'il n'y a pas *un* mais *deux* espaces nuisibles. Un espace nuisible inspiratoire, un espace nuisible expiratoire. On ne mesure que le premier. Or, le second est certainement plus réduit, et c'est lui que doit rincer l'air expiré avant qu'apparaisse l'air⁴ alvéolaire.

Un sujet présentant un espace nuisible inspiratoire de 100 cc. — faible valeur — avec son type respiratoire habituel, n'a peut-être à laver que 90 cc. pour expirer de l'air alvéolaire : si la forme de cet espace est tel qu'il soit lavé par 3 fois son volume, ce sujet pourrait émettre de l'air alvéolaire à partir de 270 cc. d'air expiré.

Ce ne sont là que des hypothèses. Mais elles sont plausibles. Il demeure souhaitable qu'avec une technique expérimentale rigoureuse des courbes précises soient établies chez un grand nombre de sujets dans des conditions différentes. C'est un travail difficile.

De telles courbes permettraient sans doute de constater un autre fait : l'espace nuisible doit varier avec la position moyenne autour de laquelle oscille l'excursion respiratoire.

De sorte que la ventilation vraie, déjà défectueuse, d'un sujet à thorax figé en position inspiratoire, est rendue plus défectueuse encore par l'incapacité où il se trouve de réduire son espace nuisible.

Souvenons-nous des chiffres expérimentaux, faisant ressortir des variations de l'espace nuisible de 100 à 1.000 cc. Il est possible qu'un sujet en ankylose thoracique, qui ne peut inspirer que 800 cc., dans de mauvaises conditions, doive avec ce volume laver 500 cc. d'espace mort. Mais ceci n'est plus pour nous qu'une parenthèse.

Résumons ce qui précède : pour une faible amplitude respiratoire, l'espace nuisible risque d'être lavé insuffisamment. Mais le risque est souvent moins grand que ne le laisseraient penser les chiffres classiques, établis sur des sujets généralement athlétiques.

Nous voyons donc que les deux causes d'erreur opposables au prélèvement automatique, si elles sont toutes deux réelles, tendent à s'annuler.

Reste à vérifier ce qu'il en est dans la pratique, et si l'approximation ainsi réalisée est suffisante. Nous en venons aux témoignages.

3° Travaux expérimentaux. — On peut trouver superflu le souci de s'expliquer « ce qui doit être », quand on dispose des moyens de contrôler « ce qui est ». Y. HENDERSON, avec le tour pittoresque qu'il sait si heureusement donner aux exposés les plus ardues, écrit à ce sujet : « Nous sommes prêts à concéder à ces auteurs, et à tout autre critique qui pourrait, dans l'avenir, appliquer une forte imagination logique aux problèmes de la technique respiratoire, que l'on peut aisément songer à des objections innombrables; mais elles ne sont capables ni de prouver ni d'infirmer par le seul raisonnement. Les possibilités de la nature, au moins dans ce domaine, sont trop nombreuses... La question pratique est : est-ce que cette conception aboutit? »

En 1926, puis au cours de plusieurs publications, W. MOBITZ utilise à sa satisfaction le dispositif automatique. Il insiste sur la nécessité de vérifier le taux de CO_2 et de réduire l'espace mort des valves.

De 1926 à 1928, I.-T. ROSEN et H.-E. WHITE [546]; N. CORDERO [106]; H.-W. DAVIES et A.-R. GILCHRIST [125]; I. STARR et J.-C. GAMBLE (dont la rigueur critique est pourtant extrême), obtiennent également de bons résultats avec ce procédé. En 1928, LAUTER et BAUMANN font établir pour l'appliquer, des valves respiratoires spéciales [401]. A.-V. BOCK, D.-B. BILL et J.-H. TALBOTT [50], trouvent le dispositif automatique si satisfaisant, qu'ils l'appliquent à la méthode de débit cardiaque par l'acide carbonique.

S. WRIGHT et M. KREMER [658] qui emploient leur valve électrique donnent quelques chiffres; leurs résultats sont moins bons qu'avec le dispositif original; ils sont cependant honorables : sur 10 mesures, un seul écart dépasse 10 %. Mais leur tableau n'est pas très clair; il semble bien que les échantillons de contrôle soient prélevés sans valves respiratoires, ce qui serait une erreur (J. BRETEY reproduit ce tableau avec une légère erreur de traduction, ou d'impression : il faut lire « air alvéolaire à la fin d'une expiration forcée, avant, puis après avoir respiré à travers les valves »).

W. C. CULLIS O. RENDEL et E. DAHL [107] avec des valves ayant un espace mort inférieur à 30 cc obtiennent automatiquement des concentrations en CO_2 un peu supérieures à celles des échantillons type HALDANE-PRIESTLEY *inspiratoires*, c'est-à-dire des concentrations très voisines des concentrations alvéolaires moyennes.

Notre Tableau IV, page 103, montre que pour un air courant dépassant 350 cc, et sur les 20 cas ne motivant pas d'observation particulière, nous avons obtenu une concordance de l'air expiré terminal automatique avec l'air alvéolaire vrai, avec un écart absolu moyen de $\pm 0,17$ cc de CO_2

pour cent, écart relatif moyen 2,8 %. L'écart maximum absolu est de 0,3 cc ; relatif — 6,6 %.

Nous n'utilisons pas, pour ces mesures, le nouveau modèle de nos valves, à espace mort nul, mais le modèle précédent, dont l'espace nuisible est de 25 cc.

Il faut observer que les concentrations en CO_2 sont mesurées au delà du tube à échantillons, dans l'air de la soupape de Muller — et que le lavage du tube lui-même ne peut être que meilleur.

Cependant, ces constatations ne nous délivrent pas de tout scrupule en ce qui concerne les chiffres d'air courant les plus bas. A partir de 345 cc d'air courant, d'après notre tableau, la concordance semble assurée en CO_2 . L'est-elle en iodure d'éthyle ? Il y a deux raisons pour lesquelles il pourrait ne pas en être ainsi :

1. Nous avons vu qu'on pouvait expliquer la concordance en CO_2 , lors de faibles amplitudes respiratoires, par l'annulation réciproque de deux causes d'erreur : la lenteur relative de l'expiration qui élève le taux de CO_2 ; le rinçage incomplet de l'espace mort, qui tend à l'abaisser.

Ces deux facteurs jouent de façon symétrique pour l'iodure d'éthyle. Mais la symétrie n'est pas parfaite, parce que les rapports $\frac{\text{CO}_2 \text{ inspiré}}{\text{CO}_2 \text{ avéol.}}$ et $\frac{\text{C}^2\text{H}_5\text{I alvéolaire}}{\text{C}^2\text{H}_5\text{I inspiré.}}$ ont fort peu de chances d'être égaux.

2. L'espace mort pour l'iodure d'éthyle pourrait être plus grand que l'espace mort pour CO_2 dont on sait la grande diffusibilité.

Pour s'assurer que la concordance est complète, Y. HENDERSON recommande de calculer l'espace nuisible du sujet, à partir de CO_2 et à partir de $\text{C}^2\text{H}_5\text{I}$ au cours de l'expérience même. La concordance lui a paru habituellement si satisfaisante, qu'il écarte toute série d'expérience où elle n'est pas réalisée à 1 ou 2 % près.

Nous n'avons malheureusement pas déterminé assez souvent les échanges respiratoires pour pouvoir nous rendre compte de ce que donne cette vérification, appliquée en série. Mais quelques cas particuliers ont pu nous convaincre de l'intérêt qu'elle présente. Exemples.

1° Sujet Mme G. 3.VII.30 CO₂ automatique 4,8 %
air courant 490 cc.

le CO₂ Haldane-Priestley n'a pas été déterminé, pouvons-nous avoir foi en cette expérience ?

Le calcul de l'espace mort, exprimé en fraction décimale de l'air courant, donne :

$$C^2H_5I \frac{E - A}{I - A} = \frac{180}{765} = 23 \%$$

$$CO_2. \frac{A - E}{A} = \frac{11}{48} = 23 \%$$

L'expérience est correcte. L'air courant de 490 cc. permettait de l'espérer.

2° Sujet AA. 14. VI. 30 CO₂ automatique 4,3
air courant 330.

le CO₂ HALDANE-PRIESTLEY donne 5,3 : l'écart paraît important, l'expérience peut-elle être retenue ?

On a des raisons de l'espérer, parce que, disent nos notes d'expériences « lors du prélèvement de l'échantillon HP le sujet respirait à travers les valves, mais sans tube inspiratoire, donc sans résistance. A cause de cela, et sans doute faute d'habitude (première expérience sur ce sujet) il avait adopté un mode respiratoire beaucoup plus superficiel que pendant l'expérience de débit cardiaque. La surventilation provoquée par celle-ci a pu faire baisser notablement le CO₂ alvéolaire, en cours d'épreuve ». Vérification :

$$\text{Espace mort C}^2\text{H}^5\text{I} \quad \frac{\text{E} - \text{A}}{\text{I} - \text{A}} = \frac{24}{80} = 30 \%$$

$$\text{— CO}^2 \quad \frac{\text{A} - \text{E}}{\text{A}} = \frac{13}{43} = 30 \%$$

L'expérience est correcte, malgré l'apparence première. La surventilation est confirmée par $\text{Q R} = 1,34$.

23. VII. 30. Le même sujet est couché, jambes surélevées. Assez mal à son aise, il adopte une respiration très superficielle, avec un rythme de 23 et un air courant de 168 cc. CO^2 automatique : 4,2.

Le chiffre est voisin de celui de la première expérience.

Le CO^2 HALDANE-PRIESTLEY donne 3,6 : erreur d'expérience manifeste. L'expérience peut-elle être retenue ?

$$\text{Espace mort C}^2\text{H}^5\text{I} = \frac{110}{725} = 15 \%$$

$$\text{— CO}^2 = \frac{85}{420} = 20 \%$$

L'air automatique est donc incorrect, malgré la première apparence. L'insuffisance de l'air courant le donnait à prévoir.

Les quelques applications que nous avons pu faire de ce calcul, d'ailleurs fort simple nous ont paru confirmer que notre air alvéolaire automatique était correct au delà de 350 cc d'air courant. Mais ces applications ne sont pas assez nombreuses.

On peut à tout le moins adopter une marge de sécurité et dire : soit un dispositif automatique réglé pour fournir une concordance acceptable en CO^2 à partir de 345 cc d'air courant ; nous ne l'utiliserons pas au-dessous de 400 cc d'air courant.

Conclusions. — Que pouvons-nous conclure en l'état actuel de l'expérimentation sur ce sujet?

1° Sous le rapport du CO₂, au repos, le dispositif automatique fournit, lorsqu'il est bien réglé, et que l'air courant atteint ou dépasse 350 cc, un échantillon qui concorde avec l'air alvéolaire à 3 % près environ.

2° L'écart peut être contrôlé en fin d'expérience par le dosage de CO₂ dans la soupape de Muller. Libre à chacun de se montrer alors plus ou moins sévère sur la valeur de l'expérience. Au delà de 8 %, il paraît sage de recommencer, ou de changer de technique.

3° Ce contrôle doit être effectué avec les deux précautions suivantes : a) eau acidulée dans la valve. b) double ou quadruple échantillon Haldane-Priestley (expiration rapide) le sujet respirant encore à travers les valves, avec les mêmes résistances et le même type respiratoire que pendant la séance d'inhalation.

Quand les conditions ne varient pas, il est d'ailleurs superflu de pratiquer à chaque expérience une prise d'air alvéolaire vrai : on sait la constance de celui-ci.

4° Un supplément de garantie sera fourni soit par le calcul de l'espace mort, soit par l'adoption d'une marge de sécurité.

5° Ce mode de collection est extrêmement pratique ; il ne demande aucune collaboration du sujet ; il n'oblige pas à des efforts expiratoires anormaux pouvant influencer sur le débit cardiaque. La légère dépression de 1 1/4 à 2 cm. d'eau sous laquelle le sujet inspire est-elle responsable de la surventilation que l'on observe parfois ? quelquefois sans doute. Chez bien des sujets, le port d'un masque ou l'emploi d'une valve y suffit.

6° Il mérite donc d'être employé ; non pas toujours, mais souvent et toujours avec circonspection.

7° Il est nécessaire de prévoir l'appareillage nécessaire à la collection d'échantillons d'air HALDANE-PRIESTLEY de 250 cc., si l'on se refuse à modifier artificiellement le type respiratoire de certains sujets.

C'est à peu de chose près l'avis qu'exprime L. DAUTREBANDE [122] malgré la préférence de cet auteur pour la technique classique, lorsqu'il écrit : « Il nous semble que les simplifications apportées par Y HENDERSON dans la technique du prélèvement de l'air alvéolaire, tout en étant susceptibles de rendre de grands services chez certains malades, peuvent, chez d'autres, vicier complètement les résultats ».

L'air alvéolaire automatique au travail. — Les variations de la composition de l'air alvéolaire sont beaucoup plus amples qu'au repos, au cours de l'excursion respiratoire : l'amplitude de la respiration est augmentée, les échanges sont plus actifs. Dans ces conditions, il paraît certain que l'air expiré terminal peut être plus veineux que l'air alvéolaire moyen. Le travail de KROGH et LINDHARD déjà cité en donne une idée très précise. Y. HENDERSON en convient sans difficulté [297].

Mais, dans ce cas, l'air alvéolaire classique, type HALDANE-PRIESTLEY, a bien des chances de ne pas être lui-même parfaitement correct : si brève que soit une expiration forcée, elle dure un temps appréciable, pendant lequel l'air expiré s'enrichit en CO_2 , dont la production est accrue.

D'autre part, on peut concevoir un réglage particulier du dispositif automatique, qui effectue le prélèvement non plus à la fin, mais vers le milieu de la phase expiratoire.

Deux groupes de chercheurs ont, à notre connaissance, employé le dispositif HENDERSON pendant le travail musculaire : A. V. BOCK, D. B. DILL et J. H. TALBOTT [50] qui l'ont trouvé satisfaisant, AITKEN et CLARKE KENNEDY [3] qui l'estiment exact dans ces conditions à 10 % près.

La méthode Haldane-Priestley peut-elle, au travail, donner des résultats sensiblement meilleurs ?

LES DIFFICULTES THEORIQUES

IMPERMEABILITE DES CONDUITS AERIENS OU VASCULAIRES

H. BARCROFT, dans l'article déjà cité [14] s'est préoccupé des cas où, pour des raisons pathologiques, voire même en leur absence, ventilation et courant sanguin cesseraient d'être proportionnels dans certaines parties du poumon.

Cette remarque est justifiée. Nous reproduisons ci-dessous le paragraphe que nous lui consacrons avec L. BINET en 1929 :

« La méthode que nous étudions mesure, par l'intermédiaire des échanges gazeux, le sang qui circule à travers les poumons. Qu'un poumon seulement demeure perméable à l'air, la méthode ne mesurera que le sang passant à travers ce poumon. Qu'un lobe, une fraction de lobe, des groupes disséminés de lobules ou d'alvéoles se trouvent, pour quelque cause pathologique, privés de ventilation, leur circulation propre sera exclue de la mesure globale.

Inversement, supposons que toute la circulation artérielle d'un poumon soit arrêtée, ce poumon demeurant perméable à l'air. Non seulement la méthode ne fera pas apparaître une circulation qui n'existe plus, mais encore elle sous-estimera ce qui reste de circulation pulmonaire. En effet, l'air inspiré dans ce poumon exsangue ne pourra se débarrasser de son iodure d'éthyle. Pendant l'expiration, cet air viendra augmenter la concentration en iodure d'éthyle de l'air alvéolaire provenant du côté sain. La quantité d'iodure d'éthyle absorbée se trouvera divisée par un chiffre trop grand. Le débit apparaîtra plus petit qu'il n'est réellement.

Ce sont des faits dont il est bon de se souvenir lorsqu'on utilise une méthode respiratoire quelconque pour la mesure du débit cardiaque. Ils ne sont pas de nature à la faire abandonner. »

LE COEFFICIENT DE RÉPARTITION ET LE RETOUR PAR LE
SANG VEINEUX

Jusqu'ici, toutes les difficultés avaient pu être écartées ; toutes les erreurs, ou supprimées, ou reconnues et mesurées.

Mais sur le point que nous abordons, la méthode à l'iodure d'éthyle demeure vulnérable. Elle disparaîtra ou se développera selon que les problèmes de la solubilité et du retour veineux auront reçu ou non des solutions théoriques ou empiriques satisfaisantes.

1° Le coefficient K.

La notion de coefficient de répartition. — Dire que le coefficient de répartition ou de distribution air-sang de l'iodure d'éthyle in vivo est $K = 2$, c'est dire que si la concentration centésimale de ce corps dans l'air alvéolaire est a , la concentration dans le sang artériel sera $2a$.

Ainsi défini, K n'est pas identique au coefficient de solubilité α ; il en représente l'application à un cas particulier.

La solubilité des gaz parfaits dans les liquides parfaits est régie par la loi de Henry dont nous avons donné l'énoncé (page 6).

Dans les conditions où s'applique cette loi, si la *pression partielle* du gaz au-dessus du liquide double ou triple, le poids de gaz dissous par litre de liquide double ou triple. La relation entre la pression partielle au-dessus du liquide et la concentration dans le liquide, est le coefficient de solubilité α de ce gaz dans le liquide à la température considérée. α diminue à mesure que la température s'élève.

Si l'atmosphère gazeuse considérée était parfaitement sèche, y connaître le pourcentage d'iodure d'éthyle reviendrait à y connaître la pression partielle de ce gaz en centièmes d'atmosphère.

Mais, dans les alvéoles pulmonaires, l'air est saturé de vapeur d'eau : la vapeur d'eau conserve une tension qui dépend uniquement de la pression barométrique et de la température alvéolaire. Cette tension ne varie pas si la concentration d'iodure d'éthyle varie.

Par conséquent, pour connaître la tension alvéolaire d'iodure d'éthyle à partir de son pourcentage, il faudrait faire intervenir une correction. Elle serait donnée par la formule :

$$P = p \times \frac{B - t}{100}$$

dans laquelle :

P = pression partielle du gaz en mm Hg.

p = pourcentage du gaz dans le mélange (en volume).

B = pression barométrique.

t = tension de vapeur d'eau à saturation pour la température et la pression considérée.

Autrement dit, si A est la concentration d'iodure d'éthyle dans le sang en milligrammes par litre, α le coefficient de solubilité, a la concentration dans l'air alvéolaire en milligrammes par litre, la loi de Henry donne :

$$A = \alpha \frac{(B - t) a}{1000}$$

où α varie avec la température

et $\frac{B - t}{1000}$ avec la température et la pression barométrique.

Le coefficient de distribution K représente une valeur du coefficient trop complexe $\frac{\alpha (B - t)}{1000}$, utilisable aux températures et aux pressions moyennes dans les conditions expérimentales, c'est-à-dire au voisinage de 37° — 760.

Déterminations expérimentales de K. in vitro. — 1° Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD [294] ont utilisé d'abord une méthode physique. Mettant en contact du sang et un mélange de vapeur d'iodure d'éthyle et d'air préalablement équilibré avec ce sang dans un appareil approprié, ils mesuraient la chute de pression de l'atmosphère gazeuse due à l'absorption de C_2H_5I par le sang, l'appareil étant plongé dans un bain à 37° .

Ils constataient que le taux d'absorption varie dans une large mesure suivant le temps accordé à l'équilibration. Pour 30 à 50 secondes, ils obtenaient $K = 1,9$. Pour 10 à 15 minutes, ils obtenaient 6, 7, 8 et dans un cas 14.

2° Ils ont ensuite eu recours à une méthode chimique : du sang étant mis dans un large tube à 37° en présence d'une atmosphère contenant de l'iodure d'éthyle, on dosait cette substance dans le sang et dans l'atmosphère gazeuse, après une équilibration plus ou moins longue.

Ici encore, les résultats varient avec le temps de contact ; mais de 10 à 30 secondes, la variation est faible : de 1,90 à 2,12. Pour 1 minute, K atteint 2,90. Ils estiment que, dans le poumon, K ne doit pas être supérieur à 2,1.

Malheureusement, la méthode à l'anhydride iodique qu'ils emploient pour le dosage, est suspecte de déterminer dans le sang, à la fois l'iodure d'éthyle et ses produits de décomposition.

3° STARR et GAMBLE, utilisant leur technique de dosage reprennent avec beaucoup de soin ces équilibrations in vitro. Ils trouvent pour K une valeur de 7,6 dans une première série d'expériences ; puis des épreuves ultérieures les conduisent à adopter le chiffre de 6,1. Le coefficient est notablement moins élevé pour le plasma seul et pour le sang anémique. J. BRETEY [75] reproduit un de leurs tableaux de résultats.

Le pourcentage dans le sang continue à croître un peu si l'équilibration se prolonge.

4° HENDERSON et HAGGARD (1927) reprenant la question confirment les données analytiques de STARR et GAMBLE; ils parviennent souvent *in vitro* à une valeur de $K = 9$ à 37° . A 20° ils trouvent $K = 17$ (ceci donne une idée de l'importance probable des variations de température *in vivo*).

Déterminations de K in vivo. — 1° STARR et GAMBLE trouvent qu'entre l'air alvéolaire et le sang artériel la relation des concentrations entre C_2H_5I déterminées par analyse est définie par les mêmes chiffres qu'*in vitro*.

2° WRIGH et KREMER comparent les concentrations dans l'air pulmonaire et le sang de la carotide.

a) Sur les chats. Les expériences ne sont pas très satisfaisantes.

b) Sur des chèvres. Les résultats sont plus cohérents. Ils font ressortir pour K une valeur de 3,0 à 3,6.

Ils emploient le dosage au pentoxyde d'iode, utilisant des concentrations voisines de 1 cc. par 100 l. d'air, c'est-à-dire peu éloignées des concentrations cliniques.

Discussion. — Il n'est pas certain que la méthode d'estimation de K qui consiste à doser comparativement fût-ce de façon rigoureuse, C_2H_5I dans l'air et le sang en présence, soit applicable ici. Il faudrait pour en décider connaître exactement la destinée physico-chimique de l'iodure d'éthyle dans le sang. Nous n'en sommes qu'aux hypothèses.

HENDERSON et HAGGARD émettent celle-ci; l'iodure d'éthyle, comme par exemple l'oxyde de carbone, est absorbé par le sang de deux façons différentes :

1° Partie en simple solution, comme tous les autres gaz y compris l'oxygène et l'acide carbonique. L'équilibration du gaz en solution dans le sang avec l'air alvéolaire est pratiquement instantanée. Les échanges de ce type sont les seuls

dont on ait pratiquement à tenir compte au cours d'une expérience de débit cardiaque.

2° Partie en combinaison : « cette portion semble retenue surtout par les globules, probablement en combinaison avec l'hémoglobine, mais peut-être aussi en un composé dissociable avec des substances contenant des sulfures récemment découvertes. Nous ne voulons pas prendre position en ce qui concerne cette combinaison avant des recherches plus complètes. Elle est complètement formée pendant les 2 ou 3 premières minutes d'inhalation : sa dissociation après la fin de l'inhalation semble demander un temps considérable, 1/2 heure ou davantage » [297].

Cet iodure d'éthyle, combiné, serait transporté à une pression partielle si basse qu'il n'interviendrait pratiquement plus dans les échanges au niveau du poumon. Cette hypothèse s'appuie sur les faits suivants :

1° Au cours des équilibres in vitro, après une certaine absorption, presque instantanée, on observe une absorption lente et progressive.

2° Au cours de l'inhalation d'iodure d'éthyle, de l'air injecté dans la cavité abdominale se charge de très peu d'iodure d'éthyle [294-297].

3° Si à la fin d'une période d'inhalation, on ventile rapidement les poumons à l'air frais et qu'on fait une brève période de rebreathings pour obtenir un échantillon d'air pulmonaire veineux, la concentration de l'iodure d'éthyle dans cet air est seulement une faible fraction de la concentration alvéolaire pendant la période d'inhalation précédente.

D'autre part, il paraît bien démontré que les quantités dissoutes ou combinées se décomposent dans le corps avec une grande rapidité.

Peut-on tenir pour assuré que STARR et GAMBLE analysant

avec leur méthode, tous les gaz du sang desséchés dans le vide, ne dosent aucun produit de décomposition de C^2H^5I ?

Une mise au point de cette question est extrêmement souhaitable.

Ce qui doit être défini, ce n'est pas tant la quantité globale que peut contenir ou ne pas contenir le sang circulant, que la courbe d'absorption et d'élimination de l'iodure d'éthyle de l'air vers le sang et réciproquement, dans les conditions de l'inhalation.

Adopter une valeur fixe de K pour toutes les concentrations, c'est admettre que cette courbe est une droite. Le fait, est assez improbable étant donné ce qui précède, mais la région de la courbe correspondant aux concentrations cliniquement en jeu est peut-être assimilable à une droite.

Adopter une valeur constante de K pour tous les sangs, chez tous les sujets, dans toutes les conditions normales, ou pathologiques, c'est dans l'état actuel de la question, faire un acte de foi. C'est peut-être légitime; il serait utile que ce fût nettement établi ou clairement corrigé.

La densité globulaire peut intervenir, de même que le taux des lipoides du sang; la température du corps, elle-même, joue certainement ici un rôle.

La courbe d'absorption de l'iodure d'éthyle par le sang mérite donc d'être définie, en fonction des concentrations, des températures, des principaux types de sang.

2° Le retour par le sang veineux.

Faits expérimentaux. — 1° Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD pensèrent d'abord que l'iodure d'éthyle était si rapidement détruit dans le sang et les tissus qu'il ne revenait au poumon par le sang veineux qu'une fraction négligeable des concentrations artérielles.

Leur erreur provenait essentiellement de ce qu'ils utilisaient pour recueillir l'air expiré, dans ces premières expériences, des sacs de caoutchouc, où l'iodure d'éthyle disparaît avec une extrême rapidité.

2° MOORE, HAMILTON et KINSMAN, STARR et GAMBLE, WRIGHT et KREMER établirent au contraire que le sang veineux ramène au poumon des quantités importantes d'iodure d'éthyle en cours d'inhalation, puis des quantités rapidement décroissantes après la cessation de celle-ci.

J. BRETEY reproduit un des tableaux de résultats de STARR et GAMBLE [75]. Les sujets, après avoir inspiré pendant 10 minutes de l'iodure d'éthyle aux concentrations habituelles, font des « rebreathings » dans un sac métallique pendant 30 secondes environ. Entre la fin de l'inhalation et le début des rebreathings destinés à fournir l'air veineux, les sujets respirent de l'air pur pendant un temps plus ou moins long, pour éliminer l'iodure d'éthyle contenu dans les poumons.

Les concentrations dans l'air veineux ainsi trouvées sont exprimées en fractions décimales des concentrations dans l'air artériel en fin d'inhalation.

Respirat. d'air pur:	0 sec.	concent. vein.	33 %	de la conc.	art.
—	20 sec.	—	24 %	—	—
—	3 min.	—	16 %	—	—
—	6 min.	—	5 %	—	—

RINGER procédant de façon analogue ne trouve dans l'air des rebreathings que 10 % de la concentration alvéolaire, après une rapide ventilation avec de l'air frais.

WRIGHT et KREMER font inspirer pendant 7 à 10 minutes les concentrations habituelles. Puis, le sujet inspirant de l'air pur, on prélève de temps à autre son air alvéolaire. Les concentrations artérielles ainsi trouvées sont exprimées en fraction des concentrations artérielles en fin d'inhalation.

Respirat. d'air pur	3 min. :	concent. artér.	32 %
—	22 min. :	—	22 %
—	9 min. :	—	29 %

ils estiment le retour veineux en fin d'inhalation à 30 ou 50 % de la concentration artérielle.

3° La concentration veineuse en cours d'inhalation est

donc une fraction importante de la concentration artérielle, mais, fait capital, le taux de ce retour veineux semble bien demeurer constant pendant une longue période. La destruction dans l'organisme, insuffisante pour supprimer tout retour veineux, est suffisante pour empêcher qu'il y ait accumulation.

WRIGHT et KREMER font inspirer par leur sujet le mélange habituel pendant 15 à 25 minutes. Après quoi, il inspire de l'air frais tandis qu'on recueille l'air expiré.

Un sujet qui en 17 minutes a absorbé 1813 unités, n'en élimine pendant les 9 minutes suivantes que 10 unités : la destruction est évidente.

Autre expérience : inhalation prolongée d'iodure d'éthyle. L'air expiré et l'air alvéolaire, sont recueillis de 5 minutes en 5 minutes. Sur quatre expériences, une seule montre une lente élévation des concentrations; encore celle-ci est-elle nulle entre la 16^e et la 21^e minute.

HENDERSON et HAGGARD reprennent cette expérience, en 1927 [297]. Leurs sujets inhalent pendant 40 minutes la concentration usuelle d'iodure d'éthyle : 0,2 cc. par 100 litres d'air. On recueille par intervalles des échantillons d'air expiré et alvéolaire.

On sait que pendant l'inhalation continue d'un gaz non décomposé dans l'organisme, les concentrations expirées s'élèvent peu à peu jusqu'à atteindre, à saturation, la concentration dans l'air inspiré.

Ici, rien de tel : les concentrations expirées cessent de s'élever à partir de la 5^e ou de la 10^e minute. Elles deviennent constantes, ainsi que les concentrations alvéolaires, pendant 1/2 heure; on les voit même diminuer au bout d'un certain temps, parallèlement à la chute de concentration dans le spiromètre.

Les concentrations expirées cessent de s'élever à partir de la 5^e ou de la 10^e minute. Elles deviennent constantes, ainsi que les concentrations alvéolaires, pendant 1/2 heure; on les voit même diminuer au bout d'un certain temps, parallèlement à la chute de concentration dans le spiromètre.

TABLEAU VI

*Montrant que pendant l'inhalation prolongée d'iodure d'éthyle
on n'observe pas d'accumulation*

d'après H. Henderson et H. W. Haggard

Temps minutes	Respiration par minute litres	Pouls	Concentration de l'iodure d'éthyle (mesurée en cc. d'hyposulfite)			Circulat. par minute litres
			inspirée cc.	expirée cc.	alvéolaire cc.	
0		82				
5	8.7	90	26.5	14.4	8.5	6.20
10	8.7		26.3	15.2	8.0	6.03
15	8.3	86	25.9	14.8	7.9	5.83
25	7.9		25.4	14.3	8.2	5.35
35	8.0		24.8	13.8	7.7	5.70
40	8.1	86	24.6	14.0	8.0	5.36

Discussion. — Il nous semble que ces derniers faits sont des faits essentiels, qui suffisent à justifier de grands espoirs dans l'avenir de la méthode à l'iodure d'éthyle. Tout se passe en effet comme si, dans les premières minutes d'inhalation continue, il y avait un commencement de saturation du corps. Mais pendant ce temps, le taux de destruction augmente en même temps que la concentration sanguine tend à se rapprocher de la concentration inhalée. Au bout d'un certain temps il s'établit un équilibre entre les trois termes : concentration inhalée, concentration artérielle, taux de destruction. Cet équilibre se prolonge longtemps, ainsi qu'en témoigne la constance des concentrations expirée et alvéolaire.

Dès que cet état d'équilibre est atteint et pendant tout le temps où il se prolonge, il doit être possible de déterminer le débit cardiaque du sujet par inhalation continue.

Reste à trouver le meilleur moyen de faire entrer en ligne

de compte le retour par le sang veineux pendant la phase d'équilibre.

Le débit cardiaque pendant cette période est défini par la formule :

$$\text{Poids absorbé par min.} = \text{Débit} \times (A - V).$$

où $A - V$ représente la différence entre les concentrations artérielle et veineuse (sous forme diffusible) c'est-à-dire la quantité prélevée par chaque litre de sang sur l'atmosphère pulmonaire.

On peut connaître A à partir de l'air alvéolaire, si l'on possède une valeur satisfaisante de K . Comment connaître V ?

3° Solution de ces difficultés.

A. Rebreathings. — STARR et GAMBLE utilisent les « rebreathings » ainsi qu'on fait depuis PLESCH pour obtenir l'air veineux. Ils se servent pour cela d'un sac métallique, et commencent aussitôt la fin de la période d'inhalation.

Cette technique, qui paraît rigoureuse en principe, soulève bien des objections. Nous avons vu qu'elle n'était pas sans écueils en ce qui concerne l'acide carbonique. Combien plus aléatoire est-elle lorsqu'il s'agit d'un gaz étranger. Il est impossible ici de pratiquer les trois épreuves de MEAKINS et DAVIES à partir de concentrations différentes mais voisines par leur convergence : on ne dispose d'aucune vérification. Réalise-t-on le mélange? Atteint-on l'équilibre? Ne le dépasse-t-on pas du fait du retour veineux? Rien ne l'indiquera. C'est donc ajouter un élément d'incertitude là où on vise à apporter plus de précision.

C'est de plus compliquer beaucoup la méthode, et lui enlever son principal intérêt, qui est sa simplicité d'application sur des sujets non entraînés.

J. BRETEY, utilisant un spiromètre de CHERON a tenté d'appliquer cette technique; il a dû l'abandonner.

B. *Estimation forfaitaire du retour veineux.* — Supposons que la valeur absolue de K soit 3. Si a est la teneur de l'air alvéolaire en milligr. d'iode d'éthyle par litre, la teneur millésimale du sang artériel sera $A = a \times 3$. Si d'autre part

V, le retour veineux, est tel que $V = \frac{A}{3}$ — on a :

$$A - V = a \times 3 - \frac{a \times 3}{3} = 2a$$

c'est-à-dire que tout se passe comme si l'on avait $K = 2$ avec un retour veineux de zéro.

C'est la formule que nous avons appliquée et qui est défendue par Y. HENDERSON.

Défendue dans son principe, car il ne lui a pas donné cette forme arithmétique et c'est à peu près gratuitement que nous admettons à la fois $K = 3$ et $V = 1/3$ de A. La formule générale est simple :

$$A = K a$$

$$A - V = K_x a$$

$$\text{Si } V = \frac{1}{n} \text{ de } A \text{ on a}$$

$$A - V = a K \left(1 - \frac{1}{n}\right) \text{ et}$$

$$K_x = K \left(1 - \frac{1}{n}\right)$$

c'est-à-dire que l'on aurait encore $K_x = 2$ pour $K = 6$ avec un retour veineux des $2/3$, etc...

Le tout est de savoir s'il est bien vrai que $K_x = 2$ et si cela reste vrai dans tous les cas, pour tous les sujets.

Il est infiniment probable que non : nous avons vu que K, le coefficient de répartition vrai air-sang était probablement variable selon les facteurs : qualités propres du sang et certainement selon la température du corps.

A son tour, le retour veineux exprimé en fraction de la concentration artérielle, c'est-à-dire $\frac{1}{n}$ semble sujet à varier

selon :

concentration utilisée,
vitesse de circulation,
durée de l'expérience,
facteur propre du sujet.

Ici encore il est donc extrêmement souhaitable que des recherches complémentaires viennent définir l'influence de ces différents facteurs.

Elles permettraient sans doute d'augmenter dans une large mesure l'exactitude de la méthode, surtout en précisant dans quelles conditions il est préférable d'opérer et peut-être en permettant d'appliquer des corrections lorsqu'on s'en écarte. Nous allons en donner un exemple :

Comparaison graphique de $A - V$ et K_a a - Concentrations.
— Puisque nous utilisons une formule a priori : $A - V = K_a a$ efforçons-nous de préciser ce qu'elle signifie.

Plaçons-nous pendant l'état d'équilibre. A, la concentration artérielle et V, la concentration veineuse, sont stabilisées. Envisageons les rapports de $A - V$ et $K_a a$ pour différentes valeurs de a (Fig. 8).

« A ». Si K, le coefficient de solubilité vrai est fixe, A est une droite. Si $K = 3$, la concentration artérielle est représentée par la ligne $a \times 3$.

Mais si quelque phénomène vient compliquer la simple solubilité, A sera une courbe, courbe d'absorption qui peut rappeler celle de l'acide carbonique : courbe A; ou celle de l'oxygène : courbe A'.

« V ». Si le retour veineux est invariablement $\frac{1}{3}$ de la concentration artérielle, on a pour $A = a \times 3$, $V = \frac{a \times 3}{3} = a$.

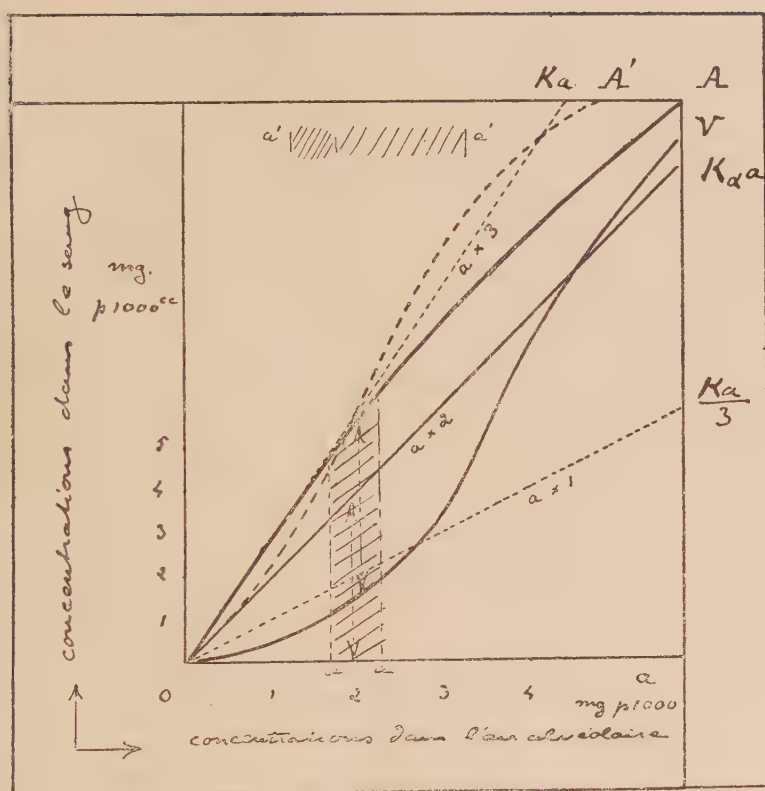


Fig. 8. Comparaison graphique de $A-V$ et $K_a a$.

K_a = concentration artérielle théorique, pour $K = 3$.
 A et A' = deux courbes hypothétiques des concentrations artérielles.
 V = courbe hypothétique des concentrations veineuses.
 $A-V$ est donné par la distance verticale entre A et V ,
 $K_a a$ = estimation forfaitaire du retour veineux, pour $K_a = 2$.

Mais il est parfaitement possible, il est probable, que lorsque les concentrations utilisées augmentent, la fraction de la teneur artérielle revenant par le sang veineux augmente. V peut suivre, en fonction de a une courbe analogue à celle que nous indiquons. D'abord voisine de $1/3$ de A , elle tendrait peu à peu à rejoindre la concentration artérielle : étape vers la saturation. STARR et GAMBLE pensent que l'organisme ne peut pas détruire plus d'une certaine quantité d'iodure d'éthyle par minute.

Si avec un compas on compare l'ordonnée de la droite $K_{\alpha} a$ (estimation forfaitaire), avec la distance verticale AV qui représente $A - V$ au même point,, on constate que: quel que soit le type exact des trois courbes pouvant représenter A (la droite théorique comprise) il existe une zone pour laquelle K est effectivement très voisin de $A - V$. Mais, en deça et au delà de cette zone, l'écart représente une fraction notable des longueurs à comparer.

Cela signifie que l'estimation forfaitaire du retour veineux ne serait justifiée que *pour certaines concentrations*.

Les courbes réelles peuvent changer de place, ou de forme, alors l'étendue ou la position de la zone favorable changeront; mais il y aura fatalement une zone favorable et des zones défavorables si le retour veineux n'est pas une fraction constante de la concentration artérielle pour toutes les concentrations.

On voit l'intérêt qu'il y aurait à connaître les courbes réelles, pour situer la zone des concentrations alvéolaires favorables. Pour certaines formes de courbes, on trouve cette zone assez étendue. De sorte que la ligne idéale $K_{\alpha} a$, qui a pu paraître à certains si pauvrement empirique, est peut-être un lieu géométrique fort satisfaisant et dont l'usage engendre moins d'erreurs que les mesures directes de V destinées à le corriger.

En tous cas, des concordances comme celles du Tableau VII ne sauraient guère s'expliquer par une série de hasards heureux. Il paraît donc sage de se maintenir au voisinage des concentrations alvéolaires où la preuve a pu être faite que $K_{\alpha} a = A - V$: celles du Tableau VII chez le chien, par exemple.

Parmi les concentrations tolérables, il y a un grand intérêt à utiliser les plus fortes, pour restreindre la répercussion des erreurs de dosage.

Une analyse du même genre introduisant un autre facteur aboutirait à préciser au bout de combien de *temps* et pendant combien de temps on a $A - V = K_{\alpha} a$.

Il faut remarquer que pour des concentrations inférieures à la zone optima, en employant toujours le même coefficient $K = 2$, on obtiendra des chiffres de débit un peu trop grands, pour des concentrations supérieures à la zone optima on obtiendra des chiffres de débit un peu trop petits.

Vitesse du sang. — On pourrait étudier de même la variation de V en fonction de la vitesse du sang. Il est très probable que le retour veineux augmente quand la circulation s'accélère. Il s'ensuivrait que, dans ce cas, en employant toujours $K_x = 2$ on sous-estimerait les accélérations. L. DAUTREBANDE pense que ce fait explique que MOBITZ et KININMONTH n'aient pas pu, avec cette méthode, mettre en évidence l'augmentation du débit cardiaque chez les anémiques, alors que celui-ci peut atteindre, on le sait, 20 litres au repos chez de tels malades.

Cela est extrêmement probable, pour une partie tout au moins. Cependant, l'augmentation relative du retour veineux quand la circulation s'accélère ne paraît pas suffisante pour masquer complètement cette accélération; tout au plus doit-elle l'amortir : les accélérations d'autre origine, celles de l'exercice par exemple sont aisément mises en évidence, et nous avons pu nous en assurer (Tableau V). Il est probable qu'une diminution du coefficient vrai de solubilité, intervient : STARR et GAMBLE l'ont observée *in vitro* sur le rang anémique.

Ces constatations une fois faites, on peut concevoir que des corrections satisfaisantes soient fournies par un barème ou un abaque donnant la valeur de K_x à appliquer pour telle concentration alvéolaire, telle vitesse de la circulation, telle densité en globules ou estimant l'erreur commise pour le débit si on emploie $K_x = 2$.

VALIDITE DE LA METHODE A L'IODURE D'ETHYLE

Le coefficient de distribution vrai et le retour par le sang veineux sont encore incomplètement définis. Il s'ensuit que dans son état actuel, la méthode à l'iodure d'éthyle conserve un certain caractère d'empirisme. Les pages qui précèdent expriment le vœu de le voir s'effacer ou s'atténuer bientôt, sous l'action de recherches nouvelles.

Si délicates qu'elles apparaissent, le sujet semble digne de les susciter.

L'iodure d'éthyle, malgré ce que nous ignorons encore de ses destinées dans l'économie, apparaît comme une substance douée de propriétés remarquables pour la mesure du débit cardiaque par inhalation continue. On peut rêver mieux encore et le corps qui ne serait pris par le sang qu'en simple solution, et disparaîtrait complètement en traversant les tissus réaliserait l'idéal. Malheureusement, ces propriétés paraissent contradictoires.

Jusqu'ici, aucun corps n'a réuni, à beaucoup près, les qualités de l'iodure d'éthyle : qu'il puisse être inhalé pendant une longue période, sans aucune accumulation, suffirait à lui conserver l'attention des expérimentateurs.

Mais il a des titres plus immédiatement tangibles : les résultats qu'il apporte ont pu être, chez le chien, confrontés avec succès avec ceux de la méthode de Fick ; chez l'homme, ils témoignent d'une assez bonne cohésion et se rapprochent beaucoup en grandeur absolue des résultats fournis par les méthodes à l'acide carbonique.

CHEZ L'ANIMAL. RÉSULTATS COMPARÉS AVEC CEUX DE LA METHODE DE FICK. — Nous reproduisons ci-dessous un tableau de Y. HENDERSON et H.-W HAGGARD [297]. Les expériences étaient faites sur de grands chiens morphinisés, sous cocaïne locale. Les concentrations en iodure d'éthyle étaient de 1 cc. d'io-

de d'éthyle liquide pour 100 litres d'air; les concentrations habituellement utilisées chez l'homme par les auteurs sont de 0,25 cc. pour cent litres; les nôtres sont de 0,7 à 0,8 cc. pour 100 litres.

Sang artériel par ponction carotidienne, sang veineux mêlé retiré du cœur droit par une sonde introduite par la jugulaire.

Air alvéolaire obtenu par la méthode automatique, sans addition de CO² à l'air inspiré pour augmenter l'air courant.

TABLEAU VII

Comparaison des chiffres obtenus pour la circulation a en divisant la quantité d'iode d'éthyle absorbé par deux fois la concentration alvéolaire et b en divisant la même quantité par la différence des teneurs artérielle et veineuse (en C² H² I). De plus, quelques déterminations par la méthode de Fick

ANIMAL	Quant. d'iod. éthyle absorb. par min. en cc d'hyposulfite	Concentration alvéolaire	Différ. entre les concentr. artér. et veineuse	a Circulation calculée à partir du chiffre alvéolaire	b Circulation calculée à partir de la dif. artérioveineuse	Circulat. calculée par la méthode de Fick
A	33.0	9.2	16.0	1.83	2.05	2.42 0.75 0.73 1.66
B	28.5	6.4	11.0	2.23	2.59	
C	5.8	3.6	8.0	0.80	0.73	
Id. 50 ^m + tard	10.0	8.8	17.0	0.57	0.59	
D	15.6	4.6	11.0	1.7	1.4	
E	13.15	3.8	8.5	1.73	1.56	
F	9.68	3.5	7.5	1.38	1.29	
MOYENNES		5.7	11.3	1.46	1.46	

Les données de ces expériences montrent 1° une bonne concordance avec la méthode de FICK, malgré des écarts de débit allant du simple au triple sur des chiens différents.

Dans leur premier article, HENDERSON et HAGGARD donnent 7 autres déterminations comparatives chez le chien. Les moyennes sont les suivantes pour le débit cardiaque :

Méthode à l'iodure d'éthyle	1.78
Méthode de FICK sur CO ²	1.76
Méthode de FICK sur CO ²	1.58

Il n'y a pas d'écarts anormaux que masqueraient ces moyennes. Les concentrations utilisées étaient deux fois plus fortes que celles du tableau VII.

2° Pour une concentration inspirée de 1 cc. par 100 litres, on constate une bonne concordance entre les chiffres calculés sur l'air alvéolaire et sur la différence artérioveineuse.

Remarquons cependant que pour les faibles concentrations alvéolaires $K_x = 2$ donne des chiffres un peu forts, alors que pour les fortes concentrations ce coefficient donne des chiffres un peu faibles (animaux A, B et 2° C); ce qui est bien dans le sens de notre observation page 161 touchant les relations de A — V et K_x .

3° Le chien C a subi deux déterminations à 50 minutes d'intervalle. La diminution du débit dans la seconde expérience, mesurée par la méthode de FICK, est très faible. Elle est notablement plus importante pour la méthode à l'iodure d'éthyle. Nous avons vu qu'une telle diminution pour des mesures répétées était généralement observée chez l'homme.

Ces confrontations sont extrêmement instructives et sont bien de nature à donner confiance dans la méthode à l'iodure d'éthyle. Il est désirable que des confrontations analogues soient effectuées chez l'homme, au cours de deux mesures *simultanées* par C²H⁵I et par CO².

Ces mesures comparatives, pourvu qu'elles soient assez nombreuses, nous fixeront, aussi bien que des précisions d'ordre théorique, sur les conditions d'exactitude de la méthode. L'empirisme guidé par l'analyse ne peut pas être éliminé des sciences appliquées. Un ingénieur nous confiait un jour : « Une hélice? certes, on la calcule. Puis on la construit sur ces données à priori et l'on obtient un rendement

déplorable. Alors, on la corrige. Quand elle est devenue très bonne, on reprend les calculs; on parvient toujours à prouver qu'il devait en être ainsi ».

La méthode à l'iodure d'éthyle est commode; si elle donne, par comparaison, des résultats fidèles, nous arriverons certainement à en préciser les raisons.

Nous allons brièvement situer les résultats qu'elle a apportés entre ceux des autres méthodes.

CHEZ L'HOMME. RÉSULTATS COMPARÉS AVEC CEUX DES AUTRES MÉTHODES

La méthode de Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD, appliquée avec le coefficient $K_z = 2$ fournit des chiffres qui concordent d'une façon générale avec ceux qu'ont donnés la méthode à l'acide carbonique chez l'homme, entre les mains des expérimentateurs les plus avertis. Peut-être sont-ils légèrement plus élevés toutefois. Mais l'écart dépasse rarement un litre et les variations semblent demeurer parallèles.

Il y a beaucoup moins de dissemblance entre ces deux échelles de résultats, qu'entre celle de l'acide carbonique et celle du protoxyde d'azote.

La méthode au protoxyde d'azote fournit des chiffres de base nettement inférieurs au repos : en moyenne de 3 à 5 litres chez l'homme au lieu de 5 à 7 litres. Cela conduit à admettre un débit systolique peu élevé : un débit de 4 litres avec un pouls à 70 suppose une ondée de 57 centimètres cubes.

Par contre, les valeurs obtenues pendant le travail musculaire sont plus voisines de celles fournies par les méthodes à l'iodure d'éthyle et à l'acide carbonique, bien qu'encore inférieures. Le maximum observé semble être aux environs de 21 litres, ce qui, avec un pouls à 140, suppose une ondée de 150 centimètres cubes, presque triple de l'ondée au repos.

La méthode au protoxyde d'azote et les méthodes dérivées conduisent donc à admettre un débit systolique faible au repos avec une différence artério-veineuse d'oxygène relativement élevée. Au travail, l'ondée et rythme croitraient à peu près parallèlement pour assurer l'augmentation du débit. La différence artério-veineuse d'oxygène n'aurait pas à augmenter dans de grandes proportions.

Si l'on prend pour base les résultats de la méthode de Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD et des méthodes à l'acide carbonique, on est conduit à admettre un débit systolique assez élevé au repos : 110 à 120 centimètres cubes chez l'homme, 75 à 110 centimètres cubes chez la femme, mais n'atteignant que rarement au cours de l'effort le double de cette valeur de base.

On voit la portée de cette divergence : dans les accroissements du débit, le protoxyde d'azote fait davantage intervenir l'accroissement de l'ondée; celle-ci est susceptible de variations moins amples pour les autres méthodes.

Il serait souhaitable que ce débat reçût une conclusion. Peut-être est-on en droit de l'attendre des techniques audacieuses que nous avons signalées et qui ont permis d'appliquer chez l'homme la méthode de FICK dans sa forme la plus stricte. S. LAUTER [403] qui a utilisé la ponction cardiaque estime à 4,5 le débit cardiaque moyen normal, correspondant à un débit systolique d'environ 60 cc. et une différence artério-veineuse de 50 cc. d'oxygène par litre.

Ces chiffres donneraient raison au protoxyde d'azote et cependant les résultats apportés par les techniques les plus perfectionnées à l'acide carbonique, ne sont pas aisément critiquables, du point de vue théorique.

La méthode à l'iode d'éthyle, dans sa situation actuelle, peut attendre avec une relative sécurité, les conclusions du désaccord : une modification du coefficient K suffirait à décaler ses résultats en grandeur absolue, si cela se révélait nécessaire.

TABLEAU VIII

Débit cardiaque. Résultats comparés des différentes méthodes (hommes).

SUJET, CONDITIONS	Pouls	Respiration l. m.	Consommation d'oxygène cc. m.	Débit cardiaque l. m	Ondée cc.	Indice systolique cc.	D. O. vol p 1.000
I — Méthode à l'iodure d'éthyle, d'après Y. Henderson :							
Y H., 51 ans, 177 cm. 80 kil.							
Etendu.....	60	9.0	290	9.5	158	1.98	31
Assis.....	60	9.2	306	8.3	139	1.73	37
Marche sur place.....	84	22.0	903	11.7	139	1.74	77
Pédalant sur le cycle ergométrique.....	112	36.0	1.680	22.3	197	2.49	75
Après 12 minutes de bain à 47° température buccale 40°.	105	12.0	454	15.9	151	1.89	29
<i>Méthode à l'iodure d'éthyle, d'après H. W. Davies et A. R. Gilchrist :</i>							
H. W. D., 32 ans, 180 cm , 73 kil.							
Etendu. 11 h. 50 matin.....	58	6.44	237	5.4	94	1.28	...
Après le lunch, 16 h 30.....	75	7.56	287	8.0	107	1.46	...
Pédalant sur le cycle ergométrique.....	114	32.65	1.535	15.4	135	1.84	...
<i>Méthode à l'iodure d'éthyle, d'après nos déterminations :</i>							
H. A., 28 ans, 183 cm., 90 kil.							
Assis, température de la pièce 24°5.....	70	7.53		8.4	120	1.33	...
Assis, température de la pièce 29°5.....	72	6.23		9.4	130	1.44	...
Assis, élévation alternative des jambes.....	100	15.00		16.0	160	1.77	...
Etendu, température de la pièce 27°5.....	76	6.34		9.5	125	1.38	...
II. — Méthode à l'acide carbonique, d'après L. Dautrebande :							
J. H., 44 ans, emphysème, insuffisance cardiaque.							
le 12-1 23. conditions normales.....	74	5.56	255	6.6	88		38
1-8-23, décompensation, œdème.....	71	6.06	301	2.4	33		125
17-8-23, après cure digitalinique 4mg.5.....	80	7.37	404	5.58	69		72
20-9-23. nouvelle décompensation, œdème.....	73	6.58	317	2.53	34		125
6-11 23, après 2° cure digitalinique 8mg.1.....	73	5.29	314	6.67	91		47
III. — Méthode au protox. d'azote, d'après A. Jarisch et O. Liljestrand :							
A. J , moyennes de 5 à 10 déterminations.							
A jeun, repos.....	60		232	4.1	70		58
A jeun, travail 189 kgm. par minute sur le cycle.....	86		727	8.1	94		91
Après un repas, au repos.....	81		296	6.5	83		47
Après un repas, travail 189 kgm. par minute.....	109		820	11.6	104		72

QUATRIEME PARTIE

LE DÉBIT CARDIAQUE CHEZ L'HOMME RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Il n'entre pas dans notre sujet de faire une revue générale des résultats obtenus par les méthodes modernes de mesure du débit cardiaque.

Nous l'avions d'abord souhaité. Mais à mesure que se développait notre expérimentation, les recherches sur ce point se multipliaient et les documents bibliographiques devenaient si abondants qu'un nouveau travail, presque de même importance que le premier devait être entrepris pour les dépouiller entièrement.

Nous pensons cependant être utile en groupant par rubriques les indications que nous avons recueillies. Nous souhaitons ainsi rendre utilisables pour les lecteurs français, sans de trop longues recherches, les résultats déjà amassés à l'étranger, et fournir des points de départ à ceux qui désireront poursuivre les études expérimentales.

Nous avons évité de citer des chiffres obtenus avec les gaz étrangers du type protoxyde d'azote, pour réduire autant que possible l'inconvénient qu'il y a à utiliser pour la mesure d'une même variable, deux échelles différentes.

Conditions physiologiques

Conditions diverses. — Les auteurs ci-après, expérimentant une méthode ou cherchant à définir les conditions basales pour la mesure du débit cardiaque ont opéré dans des conditions volontairement variées.

1915. J.-H. MEANS et L.-H. NEWBURGH [477] méthode : N_2O .

1926. W. MOBITZ [486] méthode C^2H^5I . 200 déterminations.

1927. H.-W. DAVIES et A.-R. GILCHRIST [125] méthode : C^2H^5I
118 déterminations.

1927. W. MOBITZ [487-489] C^2H^5I .

Sujet normal au repos. — La plupart des auteurs étudiant des conditions particulières ont fait au moins aux fins de comparaison des mesures sur des sujets normaux au repos. Les auteurs ci-après au contraire se sont limités à ces mesures de base, cherchant à définir les valeurs normales du débit.

1924. H. FIELD Jr, A.V. BOCK, E.F. GILDA, F.-I. LATHROP [184] méthode CO_2 triple extrapolation.

1927. E. HAYASAKA [264] méthode; CO_2 triple extrapolation estime le débit moyen à 2 l. 2 par mètre carré de surface du corps.

1927. H.-L. BLUMGART et S.-J. WEISS [48] méthode CO_2 , triple extrapolation, comparent le débit cardiaque, le temps de circulation pulmonaire et le volume du sang dans le poumon; celui-ci est en moyenne de 984 cc., environ 21 % du sang total.

1929. A. GROLLMAN, utilisant sa méthode, trouve chez 2 sujets, et au cours d'une année des résultats remarquablement constants à condition de se placer dans de bonnes conditions expérimentales.

1930. H.-W. BANSI et G. GROSCURTH [13] méthode de Grolman : chez le sujet normal le débit cardiaque est une fonction linéaire de la consommation d'O² au-dessus de 200 cc. d'O² par minute.

1931. I. STARR Jr. et L.-H. COLLINS Jr [581] méthode C²H⁵I.

Température extérieure Balnéation. — Tous les auteurs ont observé que l'élévation de la température extérieure et la balnéation chaude augmentaient le débit cardiaque. C'est ainsi qu'un bain à 38° ou 39°, qui augmente peu la consommation d'oxygène et augmente le débit, se trouve élever la pression tissulaire moyenne d'oxygène, et réalise une bonne oxygénation des tissus. Les auteurs ci-après ont expérimenté sur ce sujet.

1905. J. STRASBURGER [595] étudie le travail du cœur au cours des bains carbo-gazeux. Mais pour cela, il se contente d'apprécier l'ondée à partir de la tension différentielle.

1912. F. SCHAPALS [555] méthode : CO², type Plesch.

1922. C. TIGERSTEDT [609] donne des résultats originaux et revoit divers travaux.

1923. L. DAUTREBANDE [111] constate que les bains locaux à 45° provoquent chez les cardiaques décompensés une augmentation du débit réalisant une véritable recompensation transitoire. Méthode CO² type MEAKINS-DAVIES. Le même auteur reprend ce sujet en 1926 au cours de son remarquable mémoire sur l'asystolie.

1924. Mary E. COLLET et G. LILJESTRAND [102] étudient l'influence du refroidissement.

1927. B. KISCH, dans son manuel de physiologie, relève l'influence des bains sur le débit cardiaque.

1929. L. BINET et P. BOUTHILLIER [42] montrent l'influence de la température de la pièce. Méthode : C²H⁵I.

1930. A. GROLLMANN [225] avec sa méthode personnelle

1930. H.-W. DAVIES et G. HOLMES [126] méthode : CO².

Position. — L'influence de la position du corps sur le débit cardiaque paraît assez variable. La plupart des travaux signalent une augmentation en position couchée. Nous avons observé ce phénomène à plusieurs reprises (page 10), mais non de façon constante. Nous nous demandons si l'on ne trouverait pas là un test intéressant de la valeur fonctionnelle du cœur et nous nous proposons de le rechercher.

Il faut se souvenir, en tous cas, que le passage de la position verticale à la position couchée, provoque chez de nombreux sujets le ralentissement du cœur. Si le débit par minute, même sans augmenter dans ces conditions, ne diminue pas, il s'ensuit que *l'ondée augmente*. On ne peut se défendre de songer aux grandes manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque, si volontiers provoquées par le clinostatisme : la dyspnée, l'angine de poitrine, l'asthme cardiaque.

Les auteurs ci-après ont pratiqué des déterminations comparatives chez le sujet sain :

1913. J. LINDHARD [428] méthode KROGH et LINDHARD : N²O.

1927. H. W. DAVIES et A. R. GILCHRIST [125] méthode : C²H⁵I.

Un exemple :

Sur 10 mesures couché $D = 6,26$.

Sur 9 mesures assis $D = 5,98$.

1927. S. JANOUSEK et MLADEK, de PRAGUE [334] notent une augmentation de l'ondée dans le decubitus dorsal. Méthode C²H⁵I.

1927. J. LAWRENCE L. M. HURXTHAL et A. V. BOCK [405] méthode CO² type FIELD et BOCK. Les auteurs notent une aug-

mentation du débit cardiaque par le passage de la position assise ou debout à la position couchée, chez les sujets normaux. Les réponses peuvent être différentes chez les sujets pathologiques, d'ailleurs observés en nombre restreint.

1928. A. GROLLMAN [225] employant sa méthode, dérivée de la méthode de KROGH et LINDHARD au N^2O , trouve d'abord une augmentation de débit en position couchée. En 1930, modifiant ces premières vues, il estime que le débit cardiaque chez le sujet normal est indépendant de la position du corps [229].

1931. A. LEMORT, de Bruxelles [408] employant la méthode au CO_2 type MEAKINS-DAVIES, et une méthode dérivée de la méthode au N^2O ne provoque pas de variations par le passage de la position assise à la position couchée. Il estime que les résultats inverses proviennent de fautes dans la détermination de l'air alvéolaire.

Pour notre part, nous avons parfois constaté que l'air alvéolaire obtenu en position couchée était moins satisfaisant qu'en position assise; mais cela avait pour résultat de faire apparaître un débit trop bas et non trop élevé.

Repas. — Les repas provoquent une augmentation du débit cardiaque assez notable et qui se prolonge pendant plusieurs heures.

Les travaux ci-après ont mis ce fait en évidence :

1924. MARY E. COLLET et G. LILJESTRAND [102].

1924. L. DAUTREBANDE [112] méthode : CO_2 ; observe qu'un repas augmente parfois de 70 % le débit cardiaque qui ne revient à la normale que 3 heures après.

1927. H. W. DAVIES et A. R. GILCHRIST [125] méthode C^2H^5I .

1927. A. JARISCH et G. LILJESTRAND [335].

1929. A. GROLLMAN [225] sa méthode.

1930. A. GROLLMANN [225] observe que l'injection d'une grande quantité de liquide détermine une augmentation modérée du débit du cœur : l'élévation est plus grande si le liquide ingéré est isotonique.

Sommeil. Somnolence. — Deux de nos expériences, au cours desquelles le sujet s'était à moitié endormi, ont fait ressortir pour le débit cardiaque un chiffre inférieur aux chiffres moyens. Nous avons appris par M. L. DAUTREBANDE que ce fait avait été observé par ailleurs.

En 1930; A. GROLLMAN [225] rapporte des expériences pratiquées au réveil, après des nuits de sommeil calme.

Travail musculaire. — Les variations du débit cardiaque au cours et à la suite du travail musculaire ont fait l'objet de déterminations nombreuses.

Nous avons rapporté celles que nous avons pratiquées (p. Nous avons utilisé un travail modéré, tel qu'il puisse être soutenu pendant une longue période et tel qu'il puisse être demandé à un cardiopathe modérément atteint. Notre souci était de rechercher si la réponse du débit cardiaque à un tel exercice ne pourrait pas donner des indications sur la faculté d'adaptation du sujet. S'il est intéressant de connaître la valeur basale du débit cardiaque, nous pensons qu'il l'est plus encore de définir combien et comment la circulation de chacun réagit en s'écartant de cette valeur quand les conditions se modifient. Ce qui caractérise au point de vue circulatoire la santé et l'entraînement, c'est-à-dire les conditions optima, c'est en effet une bonne faculté d'adaptation. Un travail de H. W. BANSI et G. GROSCURTH paru après nos premiers essais en ce sens, semble confirmer cette manière de voir; chez des cardiaques décompensés, l'exercice n'a pas provoqué d'augmentation du débit.

Les auteurs ci-après ont rapporté leurs expériences au cours d'exercices variés :

1913. A. KROGH et J. LINDHARD [387] avec leur méthode.

1915 J. LINDHARD [429] même méthode. Chez le sujet normal, l'utilisation d'O² augmente sensiblement comme la consommation d'O². Ce travail rapporte le chiffre record de l'ondée cardiaque : 208 cc. pour une consommation d'oxygène de 3.204 par minute.

1915. J. H. MEANS et L. H. NEWBURGH [477] observent chez 2 sujets que le travail modéré provoque d'abord une augmentation de l'ondée ventriculaire. Lorsque celle-ci atteint 118 cc. alors le rythme s'accroît à son tour.

1915. W. M. BOOTHY [58] estime que pendant le travail, débit et ondée augmentent ensemble et que l'utilisation de l'oxygène du sang augmente comme la consommation de l'oxygène.

1919. G. LILJESTRAND et J. LINDHARD [418] méthode N²O, débit pendant la natation.

1920. Les mêmes auteurs étudient de la même façon le sport de l'aviron [419].

1920. J. LINDHARD [431] étudie le travail statique.

1922. J. LINDHARD [432] effectue des mesures non plus au cours du travail, mais après sa cessation, pendant la phase du retour au calme.

1923. W. J. E. MEEK et J. A. EYSTER [483] étudient l'exercice modéré.

1924. G. LILJESTRAND et MARY E. COLLET [417] comparent différents types d'exercice.

1925. Y. HENDERSON et J. W. HAGGARD [294] dans leur mémoire à l'iode d'éthyle donnent plusieurs résultats au cours du travail musculaire.

1927. A. JARISCH et G. LILJESTRAND [335] méthode N²O com-

parent l'action de l'exercice sur le débit à jeun et après les repas. L'accroissement est notablement plus prononcé dans ce dernier cas.

1927. H. W. DAVIES et A. R. GILCHRIST [125] méthode : C^2H^5I comparent au cours du travail l'accroissement de la consommation d'oxygène et l'accroissement du débit cardiaque, estiment qu'ils sont sensiblement parallèles.

1928 et 1929. J. KAUP et A. GROSSE [352] emploient successivement au cours de l'exercice la méthode à l'iodeure d'éthyle et la méthode au protoxyde d'azote.

De 1928 à 1930 une équipe de chercheurs comprenant : A. V. BOCK, D. B. DILL, J. H. TALBOTT, H. T. EDWARDS, M. HOCHREIN L. H. HENDERSON, C. VANCAULAERT, F. FOLLING, au cours d'une série d'importants travaux sur l'activité musculaire emploie la méthode au CO^2 pour le débit cardiaque, que ces auteurs considèrent « comme la moins mauvaise ».

Chez 10 sujets différents fournissant le même effort; 20 minutes de course sur le tapis roulant, à 9 km. 3 à l'heure, ils voient le débit s'élever du chiffre basal de 6 à 7 litres, au plateau de travail de 20 à 28 litres. Ils emploient pour l'air alvéolaire le dispositif automatique type HENDERSON-HAGGARD. (Leur collection de l'air veineux a été critiqué par Y. HENDERSON et MOBITZ [305] en 1930.

1930. H. W. BANSI et G. GROSCURTH [13] méthode : Grollman.

Pendant l'exercice, le débit cardiaque est une fonction linéaire de la consommation d'oxygène pour les valeurs de cette dernière dépassant 200 cc. par minute.

Emotion. — En 1929, A. GROLLMAN [225^h] a systématiquement provoqué des réactions émotives chez ses sujets, et observé leur influence sur le débit, la pression sanguine et la consommation d'oxygène.

Grossesse. — 1921. WEISS [637] utilisant la méthode au N²O a noté chez la femme gravide une augmentation du débit, qu'il estime être due pour partie à une augmentation des besoins, pour partie à des modifications de la mécanique circulatoire.

1927. W. CULLIS, O. RENDELL E. DHAL à l'école de Médecine de Londres pour les femmes ont utilisé au cours de la grossesse la méthode à l'iode d'éthyle.

Menstruation. — 1924. MARY E. COLLETT et G. LILJESTRAND [102] ont consigné les résultats pendant la menstruation.

1930. A. GROLLMAN [225] également, en relation avec la pression sanguine et la consommation d'oxygène.

Conditions basales

Le débit circulatoire est une fonction très aisément influencée par un grand nombre de facteurs même dans le domaine physiologique. Il nous paraît donc tout aussi nécessaire d'envisager un débit cardiaque basal d'une consommation basale d'oxygène. Il est capital, pour obtenir des données comparatives, d'opérer dans des conditions bien définies.

Ces conditions devraient être plus rigoureuses encore que celles de la calorimétrie indirecte, parce que la circulation est plus mobile que la consommation d'oxygène : jeûne « basal » depuis la veille; repos en position assise depuis 1/4 d'heure au moins : température de 20°, régulière et constante, aucun sujet d'inconfort, d'inquiétude, de distraction ou d'émotion; bruits et témoins seront exclus. Il y a intérêt à permettre une certaine accoutumance.

Débit cardiaque et consommation d'oxygène Régulation du débit

Dans notre monographie de « La Médecine » [69] sur le débit cardiaque, nous nous sommes efforcé de montrer quelle vive lumière l'étude du débit cardiaque jetait sur la physiologie normale et pathologique des échanges gazeux dans l'organisme.

« Suivant la grandeur absolue des résultats que fourniront les méthodes de mesure du débit circulatoire au cours de leurs perfectionnements successifs, les variations relatives de la différence artério-veineuse d'oxygène, de l'ondée systolique et du rythme pourront être diversement appréciées. Il pourra en résulter quelques tâtonnements dans l'interprétation des faits. Mais les trois variables demeureront soumises à la relation :

$$\begin{aligned}\text{Consommation } O^2 &= \text{Différence A. V. d'oxygène} \times \text{Débit.} \\ &= DO^2 \times \text{ondée} \times \text{rythme.}\end{aligned}$$

relation qui régit la circulation de l'oxygène dans l'organisme. Cette « équation de l'oxygène », grâce aux résultats acquis, éclaire déjà singulièrement l'aspect bio-énergétique de la fonction circulatoire.

On sait que sur les 185 centimètres cubes d' O^2 que contient un litre de sang artériel, les tissus ne peuvent, dans des conditions extrêmes, extraire que 140 centimètres cubes : la différence artério-veineuse d'oxygène ne peut dépasser 140.

Imaginons un cardiaque, dont le cœur ne puisse fournir un débit supérieur à 8 litres. Sa circulation ne pourra pas transporter plus de :

$$140 \text{ cc.} \times 8 \text{ l.} = 1.120 \text{ cc. d'oxygène par minute.}$$

Voici un sujet auquel sa circulation ne permet matériellement pas d'utiliser plus de 1.120 centimètres cubes d'oxy-

gène à la minute. Encore se trouverait-il, s'il y parvenait aux extrêmes limites de ses forces, c'est dire que, dans la pratique, notre cardiaque ne pourra se permettre que des efforts minimes ».

« La respiration et la circulation sont deux aspects d'une vaste fonction respiratoire qui tend à porter dans l'intimité des tissus l'oxygène de l'air extérieur et à rejeter dans le milieu ambiant l'acide carbonique que produit la vie cellulaire ».

La relation entre ces deux fonctions s'exprime par la différence artério-veineuse d'oxygène; une différence faible indique une réserve de puissance.

C. G. DOUGLAS et J. S. HALDANE, en 1922, utilisant la méthode CO_2 estiment que la circulation, comme la respiration, se règle de façon à maintenir dans les tissus une pression d'oxygène et un pH constants.

Y. HENDERSON en de nombreux articles, compare la consommation d'oxygène et le débit cardiaque.

DAVIES et GILCHRIST [125] méthode $\text{C}^2\text{H}_5\text{I}$, 1927, trouvent que d'une façon générale débit cardiaque et métabolisme varient parallèlement. Mais la chaleur élève davantage le débit : le froid davantage la consommation d'oxygène.



Conditions artificielles

Altitude. — En 1912. C. G. DOUGLAS J. S. HALDANE Y. HENDERSON et E. C. SCHNEIDER [147] dans leur relation d'une expédition anglo-américaine au Pike's Peak, rapportent qu'ils ont trouvé aux hautes altitudes la circulation plus rapide qu'au niveau de la mer.

1913. H. KUHN [390] utilisant la méthode au CO₂, type PLESCH note pour une altitude de 3.277 m. une augmentation du débit de 3 à 28 %.

1915. K. A. HASSELBACH et J. LINDHARD [261] mesurent le débit cardiaque par la méthode de KROGH et LINDHARD dans une chambre à dépression. Ils notent :

à 756 mm. Hg.	D = 7,5 l. m.
à 514 —	D = 11,6 l. m.
à 584 —	— D = 9,0; 10,6; 8,55.

1923. J. BARCROFT et plusieurs collaborateurs, au cours d'une expédition dans les Andes ont trouvé des variations n'excédant pas ± 20 %. Méthodes : CO₂, sous divers aspects, dont la triple extrapolation.

1930. W. EWIG et HINSBERG [174] notent en haute montagne une compensation de la diminution de la tension d'oxygène par l'hyperventilation et l'augmentation du débit cardiaque. La compensation est meilleure après quelques jours d'acclimatation.

1930. A. GROLLMAN [225] poursuit des déterminations avec sa méthode au sommet du Pike's Peak.

Modifications de l'air inspiré. — 1922. E. C. SCHNEIDER et D. TRUESDELL [561] méthode : CO₂ type HENDERSON-PRINCE, étudient l'action d'une augmentation de CO₂ dans l'air inspiré.

1923 et 1924. Les mêmes auteurs [562] utilisant divers variantes de la méthode à l'acide carbonique étudient le débit cardiaque dans l'*anoxémie*.

1930. A. GROLLMAN [229] trouve que si l'O₂ inspiré tombe au-dessous d'un point critique correspondant à une saturation oxygénée du sang artériel de 83 % environ, la réponse immédiate est une augmentation du Débit cardiaque.

L'inspiration d'air contenant plus de 6 % de CO_2 provoque également une élévation du débit.

Surventilation 1927. Y. HENDERSON A. L. PRINCE et H. W. HAGGAD [304].

1930. H. W. DAVIES et G. HOLMES [126] méthode : CO_2 sur trois sujets observent une diminution de la vitesse du courant sanguin si l'on détermine l'alcalose par hyperventilation.

Nos expériences de surventilation volontaire ont fourni des chiffres de débit en augmentation très nette sur les valeurs normales des mêmes sujets. Mais la surventilation n'était commencée qu'au début même de l'expérience, elle n'était poursuivie que pendant quatre ou cinq minutes, et demeurait assez modérée, ces expériences correspondaient donc à la phase initiale de la surventilation.

A. GROLLMAN en 1930 [229] expérimentant avec sa méthode, trouve également un accroissement du débit pendant de courtes périodes de surventilation volontaire.

Ces faits concordent avec les expériences de E. C. SCHNEIDER [556] sur les réponses circulatoires à surventilation graduelle : au cours de périodes de 20 à 25 minutes, la ventilation est portée progressivement de 5,65 à 41,33 l. m. La tension veineuse augmente dans les 15 premières minutes, puis diminue peu à peu; le courant sanguin à travers la main d'abord inchangé, diminue de 5 à 20 % dans la seconde moitié de l'expérience. Les réponses de Mx et Mn sont variables, mais la tension artérielle moyenne au cours des 60 expériences, n'est pas modifiée. Les réponses sont d'ailleurs variables selon les sujets.

On peut donc penser que la surventilation, avant l'apparition de la dépression circulatoire, avec chute de la tension veineuse, de la tension artérielle [273, 150, 518] et ralentissement circulatoire, qui est caractéristique de l'alcalose par

hyperpnée, comporte une phase inverse, dont le mécanisme resterait à préciser.

Massage. — G. LILJESTRAND et N. STENSTROM en 1922 [422] ont étudié l'action du massage et de la mobilisation passive sur les échanges gazeux et le débit cardiaque. Méthode N²O.

Drogues. — Digitale. — 1926. L. DAUTREBANDE, dans son mémoire sur l'asystolie, utilisant avec une perfection qui n'a pas été dépassée la méthode à l'acide carbonique type Henderson-Prince, voit à plusieurs reprises la cure de digitale relever le débit cardiaque de malades décompensés.

Le même auteur est revenu sur cette question dans plusieurs articles ultérieurs [118, 120, 122].

1927. C. S. BRUWELL D. NEIGHBORI et E. M. REGAN étudient l'action de la digitale chez le sujet normal [88].

1928. A. E. COHN et H. J. STEWART [101].

1928. KININMONTH [359] méthode au C²H⁵I.

Caféine. — 1915. J. H. MEANS et M. L. NEWBURGH [479]. constatent qu'*au repos* la caféine provoque une augmentation du débit. Elle ne leur a pas donné d'accélération du rythme, ce qui est assez surprenant : ils en concluent qu'il y a accroissement du Débit systolique. D'autre part, comme il n'y a pas d'augmentation de la consommation d'oxygène, le coefficient d'utilisation diminue.

Pendant le travail musculaire, l'action de la caféine est presque négligeable. Les auteurs proposent cette explication : la caféine, au repos, agirait en augmentant l'apport veineux au cœur droit par quelque mécanisme extracardiaque. Le travail musculaire ayant de son côté la même action, celle de la caféine ne trouverait plus à s'exercer.

Cette hypothèse s'accorderait assez bien avec les travaux de physiologie sur l'animal dont nous avons donné la relation,

et qui montrent qu'à rythme égal, c'est l'apport veineux qui règle le débit du cœur droit, lequel règle celui du cœur gauche

En 1930, A. GROLLMAN [229] fait quelques expériences sur l'action de la caféine, du tabac et de l'alcool.

Adrenaline. — 1927. V. von EULER et G. LILJESTRAND [163] observent que l'adrénaline augmente le débit circulatoire.

1929. Les mêmes auteurs étudient l'action de :

— l'adrénaline,

— du Sympathol, de la Tyramine,

— de l'Ephétonine,

— de l'Histamine.

Nitrites. — 1927. S. JANOUSEK et MLADEK [334] méthode C^2H^5I observent que l'inhalation de *nitrite d'amyle* provoque un abaissement considérable du débit, avec une augmentation du quotient respiratoire.

1927. F. GAISBOCK et A. JARISCH [207] méthode N^2O n'observent pas d'action du nitrite de soude sur le débit cardiaque chez le sujet sain.

Anesthésiques. — 1928. BLALOCK [405] étudie l'effet des anesthésiques sur l'ondée cardiaque *chez le chien*.

Conditions pathologiques

Cardiopathies valvulaires, défaillance fonctionnelle. — 1915. J. H. MEANS L. H. NEWBURGH [478] méthode N^2O .

1915 et 1916. C. LUNDSGAARD [441, 442].

1923. J. C. MEAKINS L. DAUTREBANDE et FETTER [472] méthode CO^2 .

En 1925, Y. HENDERSON et H. W. HAGGARD dans leur mémoire original donnent quelques déterminations faites sur des cardiaques — en même temps que des épreuves sur des sujets sains, au repos, au travail, dans un bain d'air chaud ou d'eau chaude.

En 1926, L. DAUTREBANDE [118] consacre un important mémoire à la physio-pathologie et à la thérapeutique des troubles circulatoires dans l'Asystolie. Il montre que la décompensation clinique répond à une diminution du débit cardiaque, qu'il voit descendre autour de 2 litres, puis s'élever à mesure que la cure digitalique provoque la résorption des oedèmes et l'élévation du taux des urines. Le ralentissement circulatoire entraîne une élévation du coefficient d'utilisation de l'oxygène et une augmentation de la tension tissulaire et veineuse de l'acide carbonique. C'est à cette acidose gazeuse que répond le centre respiratoire en provoquant l'hyperpnée. Celle-ci abaisse le taux du CO₂ alvéolaire. Il s'ensuit qu'on peut assister à la fois à une acidose veineuse et à un certain degré d'alcalose artérielle. C'est ainsi encore qu'on peut observer de la cyanose périphérique alors que le sang artériel est pleinement oxygéné.

Cet auteur est revenu sur ce sujet au cours de différentes publications en 1928 [119 à 121] et en 1930 dans son ouvrage sur les Echanges Respiratoires.

1927. RINGER [540] utilisant l'iodure d'éthyle, trouve chez des cardiopathes ambulants, le débit très diminué, la différence artério-veineuse d'oxygène très augmentée.

1927. H. EPPINGER F. KISCH et H. SCHWARTZ [158] dans leur important ouvrage sur la défaillance circulatoire, rapportent un assez grand nombre d'expériences effectuées avec une technique dérivée de la méthode de Krogh et Linhard.

1928. L. LAUTER et H. BAUMAN, méthode C²H⁵I étudient la défaillance circulatoire dans le coma diabétique et le cœur gras [400, 402].

1930. C. KROETZ [375] avec la méthode de GROLLMAN étudie des hypertendus et des décompensés.

1930. H. W. BANSI et G. GROSCURTH [13] même méthode Dans les cardiopathies compensées, pendant l'exercice modéré la circulation se comporte normalement, mais après l'exercice le retour à la valeur initiale est retardé. Dans le cas de décompensation, le débit circulatoire ne semble pas augmenter pendant l'exercice.

Arythmies. — 1916. C. LUNSDGAARD [442]. Etudes de block total.

1926. LILJESTRAND et ZANDER [425] méthode N_2O , observent un cas de block total chez lequel l'exercice musculaire provoque une accélération avec accroissement du débit systolique.

1930. CARTER-SMITH, WALTER et ALT [94] observent trois blocks complets, qui présentent un débit normal avec une onnée très augmentée. Au travail, l'un deux se ralentit encore et l'onnée atteint 264 cc.

Dans la fibrillation auriculaire ils ont vu la régularisation entraîner une augmentation du Débit de 25 %.

Débit et Tension Artérielle. Hypertendus. — 1925. G. LILJESTRAND et N. STENSTRON [423] méthode N_2O .

1926. I. T. ROSEN et H. L. WHITE [546] méthode C^2H^5I .

Anémie. — La diminution de la capacité respiratoire du sang dans l'anémie semble entraîner un effort compensateur d'accélération circulatoire qui peut être considérable.

1922. — G. FAHR et R. ROUZONE [180] observent une accélération allant jusqu'à 250 %.

1925. L. DAUTREBANDE [116] méthode CO_2 . On peut voir le débit cardiaque atteindre 20 litres dans l'anémie sévère.

1925. G. LILJESTRAND et N. STENTSTROM [423] outre l'anémie étudient la polycythémie.

Lipothymie. — 1929. I. STARR Jr et L. H. COLLINS Jr [579] ont eu l'occasion de faire des mesures immédiatement avant une défaillance ; le débit était inchangé ou peu abaissé.

Fièvre. — 1927. H. BJERLOW et G. LILJESTRAND [48] fièvre récurrente.

1929. — A. GROLLMAN. Vaccination antityphique [228]. L'ondée systolique augmente d'abord. Puis le rythme.

Hyperthyroïdie. — 1924. H. W. DAVIES J. MEAKINS et J. SANDS [128] méthode : CO_2 .

1925. LILJESTRAND et STENSTROM [432] méthode : N_2O .

1926. J.-C. ROBINSON [543] méthode = CO_2 type Burwell. Robinson 1 cas d'hyperthyroïdie avant et après opération.

1928. L. LAUTER méthode : $\text{C}^2\text{H}_5\text{I}$.

1929. H. ZONDEK et H.-W. BANSZ [662].

1929. C. S. BARWELL W. C. SMITH et D. N. NEIGHBORS observent dans un cas de Basedow que le débit, le pouls et le métabolisme varient parallèlement.



Nous adressons nos remerciements à MM. les Professeurs J. GAUTRELET, BLANCHETIERE, FABRE, P. CHAILLEY-BERT, à MM. les Drs L. PLANTEFOL, L. GARRELON, PHILIPPE, H. ALESSANDRI, à Mlle M. MARQUIS, M. J. DUVAL de LAGUIERCE, à nos sujets anonymes et bénévoles, dont l'obligeance nous a été précieuse au cours de ce travail.

CONCLUSIONS

1° La méthode à l'iodure d'éthyle pour la mesure du Débit Cardiaque, méthode de Y. HENDERSON et H. M. HAGGARD est née du souci de rendre réalisable une estimation numérique de la fonction circulatoire chez le plus grand nombre possible de sujets, normaux ou pathologiques, sans réclamer de leur part ni effort ni collaboration, par une simple séance d'inhalation continue. C'est sous sa forme originale qu'elle réalise le mieux ce dessein, mais est-ce sous cette forme que nous l'avons appliquée.

2° La théorie de cette méthode est actuellement fondée sur le fait expérimental que si l'on inhale un mélange gazeux contenant un certain taux d'iodure d'éthyle, un équilibre s'établit bientôt entre les trois termes : concentration inhalée, concentration artérielle et concentration veineuse; le taux de disparition atteint un palier et s'y maintient assez longtemps. A ce moment il doit être possible de mesurer la circulation.

Cependant, la destinée de l'iodure d'éthyle dans l'économie est encore incomplètement connue. Il est désirable qu'on parvienne à définir la loi de l'absorption de ce corps par le sang dans les conditions de l'expérience et les lois du retour au poumon par le sang veineux sous forme diffusible ; à les résumer en une loi du coefficient pratique de répartition K_x .

D'ici là il semble qu'en employant un coefficient partiellement empirique et constant, on ne risque pas une erreur plus

grande qu'à tenter la mesure directe de la concentration veineuse.

3° La validité de la méthode ainsi comprise est établie par confrontation, chez le chien avec la méthode de FICK, chez l'homme avec les méthodes respiratoires à l'acide carbonique. Il est utile de multiplier ces confrontations pour explorer le rendement pratique de la méthode dans des conditions très variées. Rien là d'illégitime. Quand la méthode à l'iodure d'éthyle, en attendant sa pleine justification théorique, apparaîtrait moins destinée à faire progresser nos connaissances sur les grandeurs absolues du débit cardiaque qu'à appliquer commodément celles qui sont fournies par des méthodes plus difficilement maniables, elle conserverait un intérêt considérable.

Dans la pratique, les chiffres qu'elle fournit sont à peine plus élevés que ceux des méthodes modernes à l'acide carbonique du type MEAKINS-DAVIES : les variations semblent jusqu'ici parallèles, sauf pour le cas particulier de l'anémie.

Entre nos mains, au cours de 72 déterminations, cette méthode a fourni des résultats stables quant aux valeurs de base et s'est montrée sensible aux facteurs de variation tels que : position, température ambiante, repos préalable, exercice, hyperventilation.

4° Nous avons pu préciser ou contrôler un certain nombre de point de sa technique et notamment :

a — Le dosage de C_2H_5I par l'azotate d'argent suivant la technique de I. STARR et J. C. CAMBLE s'est révélé sûr et précis. Cette précision est indispensable et doit être poussée à sa limite, l'erreur relative sur des quantités à doser de l'ordre de 0,50 milligrammes retentissant directement sur le chiffre de débit cardiaque. Cette méthode de dosage a le grand inconvénient d'être lente.

Il faut souhaiter que la méthode eudiométrique récemment proposée puisse lui être substituée et pour cela achève de fournir la démonstration de sa spécificité et de sa précision.

b — La collection automatique d'air expiré terminal, qui exige un réglage précis de l'appareil, est applicable avec sécurité pour les valeurs suffisantes de l'air courant. Elle doit être utilisée avec plus de circonspection si celui-ci oscille entre 450 et 350. Au-dessous, il faut s'attendre à des échecs. Les résultats sont contrôlables par le dosage de l'acide carbonique et le calcul de l'espace nuisible. Il est nécessaire de prévoir soit une modification artificielle du type respiratoire soit la prise d'échantillons suivant la technique de J. S. HALDANE et J. G. PRIESTLEY lorsque les conditions ci-dessus ne sont pas remplies.

c — Nous présentons des valves respiratoires originales ayant un espace mort nul, une faible résistance et une étanchéité absolue dans toutes les positions, munies d'une embouchure de type particulier. Etablies en vue d'améliorer la collection automatique de l'air alvéolaire, elles peuvent trouver leur application dans toutes les circonstances où les qualités ci-dessus doivent être réunies.

5° La technique de la méthode à l'iodure d'éthyle demeure assez délicate : d'autre part, ses conditions de validité sont incomplètement définies pour les cas s'écartant de la normale ; il serait donc prématuré d'en généraliser l'emploi en clinique courante. Par contre il faut souhaiter la voir largement utilisée comme méthode d'étude.

6° L'importance de la notion de débit cardiaque justifie les efforts appliqués à cette mesure. Si l'on ne peut actuellement considérer que les valeurs absolues du débit cardiaque chez l'homme soient définies avec certitude, l'approximation semble être déjà satisfaisante et les valeurs relatives peuvent être clairement appréciées.

La mobilité de cette fonction est grande, d'où la nécessité d'observer des conditions basales tout particulièrement strictes pour les mesures comparatives.

Il est intéressant d'observer la réponse du débit cardiaque

à divers facteurs de variation et d'y rechercher des tests de la valeur fonctionnelle du cœur. L'abaissement des valeurs de base permet déjà d'apprécier les défaillances caractérisées.

La mesure du débit circulaire est un précieux élément d'analyse bio-énergétique. Effectuée concurremment avec la détermination du métabolisme respiratoire elle permet en particulier de mesurer la relation de la circulation à la consommation d'oxygène et de définir le régime sous lequel est distribué aux tissus le facteur essentiel de la vie.

7° Nous considérons comme souhaitable, pour le progrès de semblables questions, la constitution de groupes de trois ou quatre chercheurs, animés de « l'esprit d'équipe », mettant en commun des qualités et des formations complémentaires, la connaissance de langues étrangères différentes, travaillant dans un laboratoire commun, doté d'appareils et de crédits suffisants.

A l'époque actuelle, beaucoup de médecins s'intéressent un temps à la recherche; la plupart doivent l'abandonner au moment où ils commenceraient à être armés pour la poursuivre. Une équipe peut durer si les équipiers se renouvellent. Elle continue, là où des isolés devraient recommencer. Tous la servent et elle sert chacun.

Vu : le Président de thèse,
Léon BINET.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ACHARD C., BINET L., LEBLANC. — *Arch. de Méd. Expér. Jour. Physiol. et Pathol. gén.* 1927. XXV. 489.
- 2 ACHARD C. et BINET L. — *Examen fonctionnel du poumon.* Masson. 1923.
- 3 AITKEN R. S. et CLARK-KENNEDY A. E. — On the fluctuation in the composition of the alveolar air during the respiratory cycle in muscular exercise. *Jour. Physiol.* 1928. LXV. 389-411.
- 4 AMBARD L. et SCHMID F. — *La Réserve Alcaline.* Doin. Paris 1928.
- 5 ANREP G. et BULETAO E. — Pulmonary circulation in the heart lung preparation. *Jour. of Physiol.* 1925. LX. 175.
- 6 ANREP G. V. et HAÜSLER H. — The coronary circulation. I. The effect of changes of the blood-pressure and of the output of the Heart. *Jour. Physiol.* 1928. LXV. 357-373.
- 7 ANREP G. V. et SEGALL H. N. — The central and reflex regulation of the Heart rate. *Jour. Physiol.* 1926. LXI. 215-231.
- 8 AUB J. C. et CUNNINGHAM T. D. — Studies in experimental traumatic shock. 2. The oxygen content of the blood. 3. Chemical changes in the blood. *Amer. Jour. Physiol.* 1920. LIV. 408 et 416.
- 9 BAINBRIDGE F. A. — The influence of venous filling upon the rate of the Heart. *Jour. of Physiol.* 1915. L. 65. The relation between respiration and the pulse rate. *Jour. of Physiol.* 1920. LIV. 192.
- 10 BAINBRIDGE. — *The physiology of muscular exercise.* London 1919.
- 11 BALMES A. — *Mesure du débit cardiaque. Ses variations dans les cardiopathies.* Th. Montpellier, 1929/30 No. 62.
- 12 BALOCH. — Effects of anesthetics on minute cardiac output. *Surg. Gynec. and Obstetr.* January 1928.
- 13 BANSI H. W. et GROSCURTH G. — Funktionsprüfung des Kreislaufs durch Messung der Herzarbeit. *Klin Wochenschr.* 1930. IX. 1902-1907.
- 14 BARCROFT H. — A source of error in measurement of the circulation rate by Henderson and Haggard's method. *Jour. of Physiol.* 1927. LXIII. 162-174. — Cardiac Output and blood distribution. *Jour. Physiol.* 1931. LXXI. 280-292.
- 15 BARCROFT J. et HALDANE J. S. — A method of estimating the oxygen and carbonic acid in small quantities of blood. *Jour. Physiol.* 1902. XXVIII. 232.

- 16 BARCROFT J. et divers collaborateurs. — Gaz du sang, technique d'analyse et appareils, courbe de dissociation de CO_2 . *Jour. Physiol.* de 1908 à 1925.
- 17 BARCROFT J. — The respiratory functions of the blood. Cambridge Univ. Press. 1914.
- 18 BARCROFT J. et DUNN J. S. — The measurement of the work performed by the heart. *Jour. Physiol.* 1919. LIII. IV.
- 19 BARCROFT J., COOKE A., HARTRIDGE H., PARSONS TR. et PARSONS W. — The flow of oxygen through the pulmonary epithelium. *Jour. Physiol.* 1920. LIII. 450.
- 20 BARCROFT, BOYCOTT, DUNN et PETERS. — *Quater. Journ. Med.* 1920. XIII. 35.
- 21 BARCROFT J. et NAGAHOSHI M. — The direct measurement of the partial pressure of oxygen in human blood. *Jour. of Physiol.* 1921. LV. 339-345.
- 22 BARCROFT J., ROUGHTON F. J. W. et SHOJI R. — The measurement of the oxygen content of the mixed venous blood and of volume of blood circulating per minute. *Jour. of Physiol.* 1921. LV. 371.
- 23 BARCROFT J., BOCK AV. et ROUGHTON FJ. — Observations on the circulation and respiration in a case of paroxysmal tachycardia Heart. 1921. IX. I.
- 24 BARCROFT J., BINGER CA., BOCK AV., DOGGART JH., FORBES HS., HARROP G., MEAKINS JC. et REDEFIELD AC. — *Philosophical Transactions.* London 1923. CCXI. 351.
- 25 BARCROFT J. et MARSHALL Jr E. K. — Note on the effect of external temperature on the circulation in man. *Jour. Physiol.* 1923. LVIII. 145.
- 26 BARD. — De l'activité de la diastole. *Arch. mal. Cœur.* 1925. 113-128.
- 27 BARNARD H. L. — The action of morphia, ammonia and hydrocyanic acid upon the volume of the heart as recorded by a cardiometer. *Jour. of Physiol.* 1897. XXII. XV et XLIII. The function of the pericardium, p. L.
- 28 BARR D. P. et PETERS John Jr. — Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnea. *Amer. Journ. of Physiol.* 1920. LIV. I. — The low alveolar carbon dioxide of cardiac dyspnea. 307. II. — A note on the effective lung volume in cardiac dyspnea. 335. III. — The effective ventilation in cardiac dyspnea. 345.
- 29 BARR D. P. et HIMWICH H. E. — BARR D. P., HIMWICH H. E. et GREEN. — Studies in the physiology of muscular exercise. *Jour. Biol. Chemist.* 1923. LV. I. — Changes in acid-base equilibrium following short periods of vigorous muscular exercise. 495. II. — Comparison of arterial and venous blood following vigorous exercise. 525. III. — Development and duration of changes in acid-base equilibrium. 539.
- 30 BAUMANN H. — *Verhand. des deutschen Gesellsch. f. inner Med.* 1928. LXXXIII. 429.
- 31 BAUMANN H. et GROLLMANN A. — Über die theoretischen und praktischen Grundlagen und die Klinische Zuverlässigkeit der Acetylenmethode zur Bestimmung des Minutenvolumens. (Med. Klin. Med. Akad. Dusseldorf). *Zeit. Klin. Med.* 1930. CXV. 41-53.
- 32 BAUMANN H. und LAUTER S. — Über die Brauchbarkeit der Athyljodid-methode zur Ermittlung des Herzschlagvolumens. *Klin. Wochenschr.* 1928. 2.000-2.001.

- 33 BAZETT H. C. 1927. — *Physiol. Reviews.* 1927. VII. 531.
- 34 BAZETT H. C., DREYER N. B. — Measurements of pulse wave velocity. *Amer. Jour. of Physiol.* 1923. LXIII. 94.
- 35 BAZETT H. C., HALDANE J. B. S. — Some effects of hot baths in man. *Jour. of Physiol.* 1921. LV. (Proc. Physiol. Soc., p. IV.)
- 36 BECK C. S. et CAX W. V. — The effect of, pericardiostomy upon the mechanics of the circulation. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCIII. 632.
- 37 BEDDART A. P. et PEMBREY M. S. — Observations on pulmonary ventilation in cardiac diseases. *Brit Med. Jour.* 1908. II. 580.
- 38 BERNTHAL F. G. — Some observations upon changes in volume flow of blood accompanying changing respiratory conditions. *Amer Jour. of Physiol.* 1930. XCV. 446-464.
- 39 BERT Paul. — Leçons, discours et conférences. Charpentier (189-210). La pression barométrique. Masson 1878. Paris.
- 40 BEZANCON, GUILLAUMIN et CELICE. — Acidose gazeuse et sclérose pulmonaire. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux.* 8 juillet 1927.
- 41 BINET LÉON. — Recherches sur le débit cardiaque chez l'homme (Mouvement Physiologique). *La Presse Médicale* n° 9, p. 134. 29 janv. 1927.
« Questions physiologiques d'actualité. Masson 1927.
- 42 BINET L. et BOUTHILLIER P. — Le débit cardiaque. Sa mesure chez l'homme par la méthode à l'iodure d'éthyle. *Presse Médicale* 1929. n° 42, p. 681.
- 43 BJERLÖW H. and LILJESTRAND G. — The resting minute volume of the heart in man during recurrent fever. *Acta Medica Scandinavica* 1927. LXVII. 5.
- 44 BLALOCK. — *Jour. lab. clin. med.* 1927. XII. 378.
- 45 BLALOCK. — Effet des anesthésiques sur l'ondée cardiaque chez le chien. *Surg. Gyn. and Obstetr.* Janvier 1928.
- 46 BLALOCK et CALIOLE. — *Jour. Clin. Invest.* 1925. I. 547; 1926. II. 435. 1926. III. 1.
- 47 BLUMGART H. L. et WEISS S. — Relation between velocity of blood flow, venous pressure and vital capacity of lungs in fifty patients with cardio-vascular disease compared with similar measurements in fifty-eight normal persons. *Jour. Clin. Invest.* 1928. V. 343 et 379.
- 48 BLUMGART H. L. et WEISS S. J. — Studies on the velocity of blood flow. V. The physiological and the pathological significance of the velocity of blood flow. *Jour. Clin. Invest.* 1927. IV. 199. VII. The pulmonary circulation time in normal resting individuals. *Jour. Clin. Invest.* 1927. IV. 399. XI. The pulmonary circulation time, the minute volume of blood flow through the lungs and the quantity of blood in the lungs. *Jour. Clin. Invest.* 1928. VI. 103-114.
- 49 BOCK J. et BUCHHOLTZ J. — Über das Minutenvolum des Herzens beim Hunde und über den Einfluss des Coffeins auf die Grösse des Minutenvolums. *Arch. f. Exper. Path. u. Pharm.* 1920. LXXXVIII. 192-215.
- 50 BOCK A. V., DILL D. B. et TALBOTT J. H. — Studies in muscular activity. I. Determination of the rate of circulation of blood in man at work. *Jour. of Physiol.* 1928. LXVI. 121-133. II. A monographic description of expired air. *Jour. of Physiol.* 1928. LXVI. 133-135. III. Dynamical changes occurring in man at work. 136-161. IV. The « Steady state » and the respiratory quotient during work. 162-173.

- 51 BOCK A. V., DILL D. B., EDWARDS H. T., HENDERSON L. J. et TALBOTT J. H. — On the partial pressures of oxygen and carbon dioxide in arterial blood and alveolar air. *Jour. of Physiol.* 1929. LXVIII. 277.
- 52 BOCK A. V. et FIELD H. — The carbon dioxide equilibrium in alveolar air and arterial blood. *Jour. of Biolog. Chemist.* 1924. LXII. 269-274.
- 53 BOCK A. V., FIELD H. and ADAIR G. S. — The oxygen and carbon dioxide dissociation curves of human blood. *Jour. of Biolog. Chemist.* 1924. LIX. 353-377.
- 54 BOHR C. — Blutgase und respiratorischen Gaswechsel. *Nageal. Handb. d. Phys. d. Menschen* t. I.
BOHR C. — *Nagel's Handbuch der Physiol. des Menschen.* I. 62.
- 55 BOHR C. — Über die spezifische Tätigkeit der Lungen bei der respiratorischen Gasaufnahme und ihr Verhalten zu der durch die Alveolarwand stattfindenden gasdiffusion. *Skandinavisches Arch. für Physiol.* 1919. XXII. 221-280.
- 56 BOHR C., HASSELBACH K. et KROCH A. — Neber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurerpannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skand. Arch. für Physiol.* 1904. XVI. 402.
- 57 BOHR Ch. et HENRIQUES V. — Recherches sur le lieu de la consommation d'O² et de la formation de l'acide carbonique dans l'organisme. *Arch. de Physiol.* 1897. 459-74. — Recherches expérimentales sur la production de l'acide carbonique et la consommation de l'oxygène dans le poumon (combustion pulmonaire). *Arch. de Physiol.* 1897. 590-605. — Observations critiques sur la détermination du lieu de la consommation de l'oxygène et de la formation de l'acide carbonique. *Arch. de Physiol.* 1897. 710-13.
- 58 BOOTHBY W. M. — Absence of apnoea after forced breathing. *Amer. Journ. of Physiol.* 1912. XLV. 328.
- 59 BOOTHBY W. M. — Determination of the circulation rate in man at rest and at work. *Amer. Journ. of Physiol.* 1915. XXXVII. 383.
- 60 BOOTHBY W. M. et ABBOTT M. E. — On the difference between the carbon dioxide tensions in the arterial and venous blood as a diagnostic sign in cardiac septal defects. *Intern. Ass. Med. Museums and Jour. Techn. Method. Amer. Arbor.* 1916. Bull. VI. 122.
- 61 BOOTHBY et SANDIFORD. — The analysis of nitrous oxide for physiological work. *Amer. Journ. of Physiol.* 1915. XXXVII. 371.
- 62 BOOTHBY et SANDIFORD. — The tension of carbon dioxide and oxygen in the venous blood at rest and at work. *Amer. Journ. of Physiol.* 1916. XL. 134.
— The tension of carbon dioxide and the percentage saturation of the hemoglobin in the venous blood at rest and at work. The regulation of the circulation rate. *Ibid.* XL. 547.
- 63 BOOTHBY W. M. et PEABODY F. W. — A comparison of methods of obtaining alveolar air. *Arch. of Intern. Med.* Chicago. 1914. XIII. 497-506.
- 64 BORDET. — La dilatation du cœur. Etude radioscopique. Baillière, 1926.
- 65 BORNSTEIN A. — Über das Herzschlagvolumen, besonders im kalten und warmen Bade. *Zeitsch. für. Exper. Pathol. u. Therap.* 1911. IX. 382.
— Weitere Untersuchungen über das Herzschlagvolumens (Methodik-Warme Bäder). *Ibid.* 1913. XIV. 135.

- Weitere Untersuchungen über das Herzschlagvolumens. *Ibid.* 1919. XX. 495.
- 66 BORNSTEIN A. — La méthode des gaz indifférents appliqués à la détermination du débit du cœur chez l'homme. *Arch. Intern. de Physiol.* 1913. Oct.
- 67 BORNSTEIN A. — Eine methode zur vergleichenden Messung des Herzschlagvolumens beim Menschen. *Pfuger's Arch.* 1919. CXXXII. 307.
- 68 BOUTHILLIER P. — La mesure du débit cardiaque. *La médecine.* 1919. X. 702-709.
- 69 BOUTHILLIER P. — Le débit cardiaque. Sa mesure, ses enseignements. *Monogr. La Médecine.* Août 1931.
- 70 BOWEN W. P. — Changes in heart-rate, blood pressure and duration of systole resulting from bicycling. *Amer. Jour. of Physiol.* 1904. XI. 59.
- 71 BOYCOTT A. E. et HALDANE J. S. — The effects of high external temperature on respiration and circulation in man. *Proc. Physiol. Soc. in Amer. Jour. of Physiol.* 1905. XXXIII. p. XII.
- 72 BRADBURN H. B. et BLALOCK A. — The relationship of changes in blood-flow through an extremity to changes in temperature of tissues, differences in oxygen content of the arterial and venous blood, and cardiac output. *Amer. Jour. Physiol.* 1929. XCI. 115-122.
- 73 BRAMWELL J. C., DOWNING A. C. et HILL A. V. — *Heart.* 1923. X. 289.
- 74 BRAT H. — Nebereine reflectorische Beziehung zwischen Lungenbewegung und Herzthätigkeit. *Zeitsch für Exper. Pathol. und Terap.* 1907. IV. 244-254.
- 75 BRETEY J. — Etude critique du débit cardiaque. Une technique nouvelle pour sa mesure en clinique. Th. Paris. 1931. Le François.
- 76 BROCKLEHURST R. J. et HENDERSON Y. — The buffering of the tissues as indicated by the CO₂ capacity of the body. *Jour. Biol. Chemistr.* 1927. LXXII. 665-75.
- 77 BROCKLEHURST R. J., HAGGARD H. W. et HENDERSON Y. — Comparative measurements of the circulation in man. with carbon dioxide and with ethyl iodide. *Amer. Jour. Physiol.* 1927. LXXXI. 466 et 1927. LXXXII. 504-512.
- 78 BROEMSER P. et RANKE O. — *Zeitsch. für Biol.* 1930. XC. 467.
- 79 BRUNS. — *Med. Klinik.* 1910. VI. 1524.
- 80 BRUNS O. — Untersuchungen über Herzgrosse, Blutdruck und Puls vor, während und nach kurz dauern der starker körperlich Arbeit. *Munch. Med. Wochensch.* 1921. XVIII. 907-908.
- 81 BRYANT et Y. HENDERSON. — The systolic discharge and the pericardial volume. *Amer. Jour. Med. Assoc.* 1915. LXI. 1.
- 82 BUCHANAN. — The physiological significance of the pulse rate. *Trans. Oxford University Scientific Club.* 1909. XXXIV. 351.
- 83 BURKE K. A. et DONNAN F. G. — 1) Chemical dynamics of the Alkyl iodides. *J. Chem. Soc.* 1904. LXXXV. 555. — 2) Chemical dynamics of the alkyl iodides. *Z. F. Physik. Chem.* 1909. LXIX. 148-168.
- 84 BURN J. H. — The oxygen capacity of blood considered in relation to the concentration of haemoglobin. *Jour. of Physiol.* 1913. XLV. 482.
- 85 BURTON-OPITZ. — Muscular contraction and the venous blood-flow. *Amer. jour. of Physiol.* 1903. IX. 161. — Venous pressures. *Ibid.* 198.

- 86 BURTON-OPITZ. — The venous supply of the heart. *Amer. Jour. of Physiol.* 1921. LVIII. 226-270.
- 87 BURTON-OPITZ. — L'action de l'alcool isopropylique sur la force fonctionnelle du cœur. *Arch. Neerl. de Physiol.* 1922. VII. 157-161.
- 88 BURWELL C. S., NEIGHBORI D. et REGAN E. M. — The effect of digitalis upon the output of the heart in normal men. *Jour. Clin. Invest.* 1927. V. 125.
- 89 BURWELL S. et ROBINSON G. C. — *Jour. Clin. Invest.* 1924. I. 47.
- 90 BURWELL C. S., SMITH W. C. et NEIGHBORS D. W. — *Amer. Jour. Med. Soc.* 1929. CLXXVIII. 157.
- 91 CAMPBELL J. A. — Changes in the tensions of CO² and O² in gases injected under the skin and into the abdominal cavity. *Jour. of Physiol.* 1924. LIX. 1.
- 92 CAMPBELL, HUNT et POULTON. — An examination of the blood gases and respiration with references to the cause of breathlessness and cyanosis. *Jour. Path. and Bacteriol.* 1923, XXVI. 234.
- 93 CAMPBELL J., M. H. et POULTON E. P. — Arterial CO² tensions. *Amer. Jour. of Physiol.* 1920. LIV. (*Proc. Physiol. Soc.* p. XLIX.)
- 94 CARTER-SMITH, WALKER G. L. et ALT H. L. — Le débit cardiaque dans les cardiopathies. *Arch. Intern. Med.* 1930. XLV. 706-726 et 958-973.
- 95 CHAUVEAU et ARLOING. — Dictionnaire Dechambre, article Cœur. XVIII.
- 96 CHAUVEAU et KAUFMANN. — *Compte rendu de l'Académie des Sciences.* 1887. CIV. 1226-1352-1409 et 1763.
- 97 CHRISTIANSEN J., DOUGLAS C. G. et HALDANE J. S. — The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *Jour. of Physiol.* 1914. XLIII. 244-271.
- 98 CHRISTIE C. J. et BEAMS A. J. — Orthopnea. *Arch. Int. Med.* 1923. XXI. 85.
- 99 CLARK-KENNEDY A. E., BRADBROOKE H. N. et OWEN T. — The effect of breathing carbon dioxide on muscular exercise in man. *Jour. of Physiol.* 1926. LXI. p. X.
- 100 CLARK-KENNEDY A. E. et TREVOR OWEN. — *Quater. Jour. Med.* 1927. XX. 383.
- 101 COHN A. E. et STEWART H. J. — The relation between cardiac size and cardiac output per minute following the administration of digitalis. *Jour. Clin. Invest.* 1928. VI. 53 et 79.
- 102 COLLET Mary E. et LILJESTRAND G. — a) Variations in the resting minute volume of the heart in man. b) The minute volume of the heart in man during some different types of exercise. *Skandin. Archiv. Physiol.* 1924. XLV. 17-28 et 29-42.
- 103 COLLET Mary E. et LILJESTRAND G. — Variations in the minute volume of the heart in man during rest and exercise. *Amer. Jour. of Physiol.* 1924. LXVIII. 137.
- 104 CONANT J. B. et SCOTT N. D. — The absorption of nitrogen by haemoglobin. *Jour. Biol. Chem.* 1926. LXIII. 107.
- 105 COPE O. M. — The effect of exercise on ventricular minute output time. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCIV. 140-143.
- 106 CORDERO N. — On the alveolar CO² tension following vigorous exercise. *Amer. Jour. of Physiol.* 1926. LXXVII. 91-98.

- 107 CULLIS W. C. RENDELL O. et DAHL E. — The application of the ethyl iodide method to the determination of the circulation rate in women. *Jour. of Physiol.* 1926. LXII. 104-115. — Observations on the ethyl iodide method for the determination of heart output. *Jour. of Physiol.* 1927. LXIV. 39-47.
- 108 DALE. — *Harvey Lectures*. 1919-20. XV. 26.
- 109 DALE A. S. — The relation between amplitude of contraction and rate of rythme in the mammalian ventricle (including interpretation of the apparent indirect action of the vagus on amplitude of ventricular contraction). *Jour. of Physiol.* 1930. LXX. 455-473.
- 110 DANZER et HOOKER D. R. — A micro capillary tonometer. *Amer. Jour. of Physiol.* 1922. LII. 136.
- 111 DAUTREBANDE L. — Influence des bains locaux à 45 degrés sur le débit cardiaque. *C. R. Soc. de Biol.* 1923. LXXXVIII. 1221.
- 112 DAUTREBANDE L. A. — Contribution à l'étude des modifications circulatoires chez les sujets atteints de cœur irritable. — B. Etude d'une nouvelle épreuve d'effort. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique*. Avril 1924.
- 113 DAUTREBANDE L. — Influence de la résistance inspiratoire faible sur la détermination du métabolisme basal. *C. R. Soc. de Biol.* Juin 1924. 183.
- 114 DAUTREBANDE L. — L'acidose en pathologie. *Soc. des Sciences Méd. et natur. de Brux.* 1924. N° 8. 123.
- 115 DAUTREBANDE L. — L'équilibre acide-base chez les emphysémateux. Ses variations au cours de la décompensation cardiaque. *C. R. Soc. de Biol.* 1925. XCIII. 1025.
- 116 DAUTREBANDE L. — Le débit cardiaque dans l'anémie. *C. R. Soc. de Biol.* 10 octobre 1925. XCIII. 1029.
- 117 DAUTREBANDE L. — L'air alvéol. obtenu par la méthode Haldane-Priestley est l'air alvéolaire vrai. *C. R. Soc. de Biol.* 1926. XCIV. 129.
- 118 DAUTREBANDE L. — Contribut. à l'étude physiol., patholog. et thérapeut. des troubles circulatoires dans l'asystolie. *Arch. Intern. de Méd. expér.* 1926. II. 415-546. *Liège Médical.* 2 mai 1926. N° 18.
- 119 DAUTREBANDE L. — Le débit cardiaque. Ses enseignements cliniques. *Bruxelles Médical.* 1928, 20 mai.
- 120 DAUTREBANDE L. — Physiopathologie du ralentissement circulatoire; ses rapports avec le débit cardiaque. *Arch. Malad. du Cœur.* Mai 1928. N° 5. 296 à 312.
- 121 DAUTREBANDE L. — La respiration tissulaire chez les cardiaques. *La Médecine.* Mars. 1928. N° 6. 458.
- 122 DAUTREBANDE L. — Les échanges respiratoires au niveau des poumons et des tissus. *Physiologie et physiopathologie*. Presses Universitaires. Paris. 1930.
- 123 DAUTREBANDE, DAVIES et MEAKINS. — The influence of circulatory changes on the gaseous exchange of the blood. *Heart*, 1923. X. 133.
- 124 DAUTREBANDE L. et HALDANE J. S. — The effects of respiration of oxygen on breathing and circulation. *Jour. of Physiol.* 1921. LV. 296.
- 125 DAVIES H. W. et GILCHRIST A. R. — Observations upon the circulation rate in man by the ethyl iodide method. *Quarterly Jour. of Medic.* 1927. XX. 79.

- 126 DAVIES H. W. et HOLMES C. — Some effects of warm immersion baths upon the circulation. *Quarterly Jour. of Medic.* 1930. XXIII. 327-41.
- 127 DAVIES H. W. et MEAKINS J. — The respiratory function in disease. Edinburgh. 1925.
- 128 DAVIES H. W., MEAKINS J. et SANDS J. — The blood gases and circulation rate in hyperthyroidism. *Heart.* 1924. XI. 299-307.
- 129 DAVIES H. W. et SWINEY M. — The circulation rate. *Brit. Med. Jour.* 12 nov. 1927.
- 130 DAWSON. — *Jour. Expér. Médic.* 1905. VII. 6.
- 131 DAWSON et GORHAM. — *Jour. Exper. Med.* 1908. X. 484.
- 132 DELOBE et CADÉ. — A propos du débit cardiaque. Etat actuel et valeur clinique de la méthode. *Lyon Méd.* 16 oct. 1927.
- 133 DENIGES. — Dosages argentimétriques en milieu acide. *Chimie Analytique*. Edt. 1920. 628.
- 134 DESCARTES. — Discours de la méthode. Leyde. 1637.
- 135 DILL D. B., HURXTHAL C., VAN CAULAERT, FOLLING et BOCK A. V. — *Jour. of Biol. Chem.* 1927. LXXIV. 303.
- 136 DILL D. B., TALBOTT J. H. et EDWARDS H. T. — Studies in muscular activity. VI Response of several individuals to a fixed task. *Jour. Physiol.* 1930. LXIX. 267-305.
- 137 DIRKEN M. N. J. et MOOK H. W. — The carriage of carbon dioxide by blood. *Jour. of Physiol.* 1930. LXX. 373-384.
- 138 DODDS E. C. — Variations in alveolar carbon dioxide pressure in relation to meals. *Jour. of Physiol.* 1921. LIV. 342.
- 139 DODDS E. C. — A new method of investigating gastro-intestinal secretion. *Lancet*. 1921. II. 605.
- 140 DOGIEL H. — *Ber. d. sachs. Gesellsch. d. Wiss. math. Phys. Kl.* 1867. 200
- 141 DOI Y. — Studies on respiration and circulation in the cat. I. The influence of an acute anoxic anoxaemia on respiration and circulation. II. The effects of haemorrhage and transfusion of gum-saline solution. *Jour. of Physiol.* 1921. LV. 43 et 249.
- 142 DOI Y. et UYENO K. — Studies on respiration and circulation in the cat. III. The oxygen in the venous blood. *Jour. of Physiol.* 1922. LVII. 14.
- 143 DOUGLAS C. G. — A method for determining the total respiratory exchange in man. *Proc. Physiol. Soc. Jour. of Physiol.* 1911. XLII. 17.
- 144 DOUGLAS C. G. et HALDANE J. S. — The regulation of normal breathing. *Jour. of Physiol.* 1909. 420-440.
- 145 DOUGLAS C. G. et HALDANE J. S. — The capacity of the air passages under varying physiological conditions. *Jour. of Physiol.* 1912. XLV. 235.
- 146 DOUGLAS C. G. et HALDANE J. S. — The regulation of the general circulation rate in man. *Jour. of Physiol.* 1922. LVI. 69-100.
- 147 DOUGLAS C. G., HALDANE J. S., HENDERSON Y. et SCHNEIDER E. C. — *Phil. Trans.* 1912. B. CCH. 185.
- 148 DOWAL Mc R. J. S. — The effect of carbon dioxide on the circulation. Part I. *Jour. of Physiol.* 1930. LXX. 301.
- 149 DURUP. — Microméthodes et semi-microméthodes. Paris 1924. Poindt.

- 150 DALE H. H. et EVANS C. L. — Effects on the circulation of changes in the carbon dioxide content of the blood. *Jour. of Physiol.* 1922. LVI. 125-145.
- 151 EBSTEIN E. — Die Diastole des Herzens. *Egebn. d. Physiol.* 1904. III. 123.
- 152 ELVING H. et WENDT G. V. — Über die Blutströmung in der Aorta descendens thoracica beim Kaninchen. *Skand. Arch. für Physiol.* 1907. XIX. 96-119. — Über die Stromstärke in der Aorta abdominalis beim Kaninchen. *Skand. Arch. für Physiol.* 1907. XIX. 119-122.
- 153 EMBLEY. — *Proc. Roy. Soc. London. Séries B.* 1906. LXXVIII. 391.
- 154 ENGELMANN Th. W. — *Arch. für Physiol.* 1900. 315.
- 155 EPINGER H. L., PAPP et SCHWARTZ H. — Über das Asthma cardiale. Berlin. Julius Springer. 1924.
- 156 EPPINGER H., KISCH F. et SCHWARTZ H. — Arbeit und Kreislauf. *Klin. Wochenschrift.* 1925. IV. 1.101-1.105.
- 157 EPPINGER H., KISCH F. et SCHWARTZ H. — Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Herzschlagvolumens und der Herzgrösse durch « Kurzschluss » zwischen der arteriellen und der venösen Strombahn. *Klin. Wochenschrift.* 1926. V. 82. 781.
- 158 EPPINGER H., KISCH F. et SCHWARTZ H. — Das Versagen des Krieslaufes. Berlin, 1927. Julius Springer.
- 159 ERLANGER J. — Further studies on the physiology of the Heart-block. The effect of extrasystoles upon the dog's heart and upon strips of terrapin's ventricles in the various stages of block. *Amer. Jour. of Physiol.* 1906. XVI. 163.
- 160 ERLANGER J., GASSER H. S. et GESELL R. — Studies in secondary traumatic shock. I. The circulation in shock after abdominal injuries. II. Shock due to mechanical limitation of blood flow. *Amer. Jour. Physiol.* 1919. XLIX. 151.
- 161 ERLANGER J., GASSER E. H., GESELL J. R. et ELLIOTT B. L. — Studies in secondary traumatic shock. Sept articles in *Amer. Jour. of Physiol.* 1919 et 20.
- 162 ERLANGER J. et HOOKER D. R. — The relation between blood-pressure, pulse-pressure and the velocity of blood-flow in man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1904. X. XV. An experimental study of blood-pressure and of pulse-pressure in man. *Johns Hopkins Hosp. Repts.* 1904. XII. 145-378.
- 163 EULER V. von et LILJESTRAND G. — Die Wirkung des Adrenalins auf das Minutenvolumen des Herzens beim Menschen. *Skand. Arch. für Physiol.* 1927. 243-252.
- 164 EULER U. von et LILJESTRAND G. — Die Wirkung von Adrenalin, Sympathol. Tyramin. Ephetonin und Histamm auf Gaswechsel und Kreislauf beim Menschen. *Skand. Arch. für Physiol.* 1929. LV. 1-26.
- 165 EVANS C. L. — The gaseous metabolism of the Heart and lungs. *Jour. of Physiol.* 1912-13. XLV. 213.
- 166 EVANS C. L. et MATSUKOA Y. — The effect of various mechanical conditions upon the gaseous metabolism and mechanical efficiency of the mammolian heart. *Jour. of Physiol.* 1915. XLIX. 378.
- 167 EVANS C. L. — The mechanism of cardiac acceleration by warmth and by adrenalin. *Jour. of Physiol.* 1917. LI. 91.

- 168 EVANS C. L. — The velocity factor in cardiac work. *Jour. of Physiol.* 1918. LII. 6.
- 169 EVANS C. L. — Acid production in shed blood. *Jour. of Physiol.* 1922 LVI. 146.
- 170 EVANS C. L. et STARLING E. H. — The part played by the lungs in the oxidative processes of the body. *Jour. of Physiol.* 1913. XLVI. 413.
- 171 EVANS C. L. et OGAWA S. — The effect of alterations of the viscosity of the circulating blood on the cardiac output in the heart-lung preparation. *Jour. of Physiol.* 1915. XLIX. IX.
- 172 EWALD. — *Pflüger's Arch.* 1873. VIII. 575.
- 173 EWIG W. et HINSBERG K. — Über die Bestimmung des Minutenvolumens. *Klin. Wochenschr.* 1930. IX. 647-649.
- 174 EWIG W. et HINSBERG K. — Kreislauf studien im Kochgebirge. *Klin. Wochenschr.* 1930. IX. 1812-1814.
- 175 EYSTER J. A. E. — Venous pressure and its clinical applications. *Physiol. Reviews.* 1926. VI. 281.
- 176 EYSTER J. A. E. et MIDDLETON W. S. — Cardio-vascular reactions to hemorrhage and transfusion in man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1924. LXVIII. 581.
- 177 EYSTER J. A. E. et MIDDLETON W. S. — The effects of plethora and variations in venous pressure on diastolic heart-size and the output of the heart. *Amer. Jour. of Physiol.* LXVIII. 1924. 581.
- 178 EYSTER J. A. E. et MIDDLETON W. S. — *Arch. Inter Med.* 1924. XXXIV. 228.
- 179 EYSTER J. A. E. et SWARTHOUT E. C. — Experimental determination of the influence of abnormal cardiac rhythms on the mechanical efficiency of the Heart. *Arch. Int. med.* 1920. XXV. 317.
- 180 FAHR G. et RONZONE Ethel. — Circulatory compensation for deficient oxygen carrying capacity of the blood in severe anemia. *Arch Int. Med.* 1922. XXIX. 331.
- 181 FICK A. — *Untersuch. aus d. physiol. laborat. der Züricher Hochschule.* 1869. I. 51. *Sitzungsb der phys.-med. Gesellsch. Würzburg.* 1870. 16.
- 182 FICK A. — *Verhandl. d. physik-med. Gesell. in Würzburg.* 1872. II. 16. — *Verhandl. d. physik-med. Gesell. Würzburg.* 1886. N. S. XX. 52. — *Arch f. d. gesan. Physiol.* 1895. LX. 589.
- 183 FIELD H. et BOCK A. V. — Orthopnea and the effect of posture on blood-flow. *Jour. Clin. Investig.* 1925. II. 67.
- 184 FIELD H. et BOCK A. V. GILDEA E. F. et LATHROP F. I. — The rate of the circulation of the blood in normal resting individuals. *Jour. Clin. Invest.* 1924. I. 65.
- 185 FIESSINGER N., OLIVIER H. R. et HERBAIN M. — *Diagnostics boilogiques.* Paris. Maloine. 1929.
- 186 FINDLAY A. et CREIGHTON H. J. M. — Some experiments on the solubility of gases in ox blood and ox serum. *Biochem. Jour.* 1911. V. 294-305.
- 187 FITZGERALD M. P. — The alveolar carbonic acid pressure in diseases of the blood and in diseases of the respiratory and circulatory systems. *Jour. Pathol. and Bacter.* 1910. XIV. 328-343.
- 188 FITZGERALD, MABEL P. et HALDANE J. S. — The normal alveolar carbonic acid pressure in man. *Jour. of Physiol.* 1905. XXXII. 486.

- 189 FORSSMANN W. — Die Sondierung des rechten herzens. 1929. II. 2.085-87.
- 190 FOSTER N. B. — *Nelson's Loose leaf Medicine*. 1924. III. 299. L.
- 191 FRANCK Fr. — Recherches expérimentales sur l'atonie cardiaque produite par le nerf pneumogestrique. Introduction à l'étude clinique des cardiopathies avec dilatation du cœur. *Arch. de Physiol. norm. et path.* 1891. 478-575. — *Trav. du Labor. Marey*. 1877. III.
- 192 FRANK O. — *Sitzungs. ber. d. ges. f. morph. und Physiol.* 1926 XXXVII. 38. — *Zeitschr. f. Biol.* 1926 LXXXV. 91. — *Zeitschr. f. Biol.* 1930. XC. 405.
- 193 FRASER F. R. — Cardiac dyspnoea. *The Lancet*. 1927. 529-33, 589-93, 643.
- 194 FRASER G. R., GRAHAM G. et HILTON R. — A comparison of blood curves constructed with arterial and with venous blood. *Jour. of Physiol.* 1924. LIX. 221-230.
- 195 FRASER, HARRIS, HILTON et LINDER. — Arterial carbon dioxide pressure in cardiac dyspnoea. *Quart. Jour. of Med.* Oct. 1928.
- 196 FRASER, J. R. ROSS J. P. et DREYER N. B. — The reaction of the blood in relation to dyspnoea. *Quart. Jour. of Med.* 1922. XV. 195.
- 197 FREDERICIA. — Le dosage de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire. *Berlin Klin. Wochenschr.* 1914. LI. 1.268.
- 198 FREDERICIA. — Un nouvel appareil de dosage de l'air alvéolaire. *Jour. of Biol. Chem.* 1920. XLV. 243.
- 199 FREDERICQ LÉON. — Sur la forme de la contraction du muscle ventriculaire. *Archives Internat. Physiol.* 1906. III. 385-395.
- 200 FRIDERICIA. — *Kgl. Danske Vidensk Selsk.* 1916. 113.
- 201 FRIDERICIA L. S. — Untersuchungen an Menschen über Sauerstoff und Kohlensäurespannung im Blut der Pulmonarterie und über Messung des Minutenwolumens des Herzens. *Biochem. Zeitschr.* 1918. LXXXV 307.
- 202 FUHNER. — *Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1924. LVII. 510.
- 203 FUHNER H. et STARLING E. H. — Experiments on the pulmonary circulation. *Amer. Jour. of Physiol.* 1913. XLVII. 286.
- 204 FULLERTON C. W. et HARROP G. A. Jr. — The cardiac output in hyperthyroidis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1930. XLVI. 203-216.
- 205 FURST F. und SOETBEER F. — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Füllung und Druck in der Aorta. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1907. XC. 190.
- 206 GAERTNER G. — Die Messung des Drucks im rechten Vorhac. (Eine neue klinische Untersuchungs metho) *Münchener Med. Wochenschr.* 1903. LXXIV. 2038, 2080.
- 207 GAISBÖCK F. et JARISCH A. — Ueber den Einfluss von Natrium nitrosum auf den Kreislauf. *Wiener Klin. Wochenschr.* 1927. XL. 1540-1541.
- 208 GESELL R. A. — Auricular systole and its relation to ventricular output. *Amer. Jour. of Physiol.* 1911. XXIX. 32.
- 209 GESELL R. — An automatic and bloodless method of recording the volume flow of blood. *Amer. Jour. of Physiol.* 1918. XLV. 560.
- 210 GESELL R. et BRONCK D. W. — The regulation of respiration. V. Continuous therma-electric method of recording the volume flow of blood. *Amer. Jour. of Physiol.* 1926. LXXIX. 61-71.

- 211 GLEY E. — Traité élémentaire de physiologie. *Ballière* 1928. p. 339.
- 212 GOHR G. et RONZONE E. — Circulatory compensation for deficient oxygen carrying capacity of the blood in severe anemias. *Arch. Int. Med.* 1922. XXIX. 331.
- 213 GOLDSTEIN et BOAS E. — L'insuffisance cardiaque, complication des grandes anémies. *Arch. Inter. Med.* 15 février 1927.
214. GOLDSCHMIDT S. et LIGHT A. — A method of obtaining from veins blood similar to arterial blood in gaseous content. *Jour. of Biol. Chem.* 1925. LXIV. 53-58.
- 215 GOLDSCHMIDT S. et LIGHT A. — A Comparison of the gaseous content of blood from veins of fore-arm and the dorsal surface of the hand as indication of blood flow and metabolic differences in these parts. *Amer. Jour. of Physiol.* 1925. LXX. III. 127-145. The effect of local temperature upon the peripheral circulation and metabolism of tissues as revealed by the gaseous content of venous blood. *Amer. Jour. of Physiol.* 1925. LXX. III. 146-182. A cyanosis unrelated to oxygen unsaturation produced by increased peripheral venous pressure. *Amer. Jour. of Physiol.* 1925. LXXIII. 173-192.
- 216 GOLLWITZER-MEIER K. — Anoxämie und Kreislauf. *Pflügers Arch.* CCXX. 1928. 434-447.
- 217 GOLLWITZER-MEIER. K. — Zentrale Regulierung des Herzminutenvolumens. *Plüger's Arch. für die ges. Physiol.* 222 Band 1 und 2 heft 16 avril 1929.
- 218 GREENE C. W. et collaborateurs. — Studies on the responses of the circulation to low oxygen tensions — six articles in *Amer. Jour. of Physiol.* 1919, 1920 et 21. XLIX, LI. LVI. LX.
- 219 GREENE et GREENE. — *Amer. Jour. of Physiol.* 1911. XXIX. 32.
- 220 GREHANT. — *Le Génie Civil.* 1907. L. 302-305.
- 221 GREHANT et QUINQUAND. — Recherches expérimentales sur la mesure du volume de sang qui traverse les poumons en un temps donné. *Compte rendu de la Société de Biol.* 1886. 159-160.
- 222 GRELLETY-BOSVIEL. — La circulation veineuse périphérique. Th. Paris 1925. Legrand.
- 223 GREMELS H. STARLING E. H. — On the influence of hydrogenion concentration and of anoxaemia upon the heart volume. *Jour. of Physiol.* 1926. LXI. 297.
- 224 GROLLMAN A. — *Jour. Gen. Physiol.* 1928. XI. 495.
- 225 GROLLMAN A. — Physiological variations in the cardiac output in man.
 - I. — The effect of variation in posture on the output of the human heart. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXVI. 285.
 - II. — Changes in the cardiac output, metabolism, blood pressure and pulse rate of man following ingestion of fluids. *Ibid.* LXXXIX. 1929. 157-164.
 - III. — The effect of the ingestion of food on the cardiac output pulse-rate, blood-pressure and oxygen consumption of man. *Ibid.* 1929. LXXXIX. 366-371.
 - IV. — The effect of psychic disturbances on the cardiac output pulse, blood pressure and oxygen consumption of man. *Ibid.* 1929. LXXXIX. 584.
 - V. — The value of cardiac output of the normal individual in the basal resting condition. *Ibid.* 1929. XC. 210-217.

VI. — The effect of high altitude on the cardiac output and its related functions; an account of experiments conducted on the summit of Pike's peak, Colorado. *Ibid.* 1930. XCIII. 19-40. A comparison of the triple extrapolation (Fick principle) and the acetylene (foreign gas principle) methods for the determination of the cardiac output in man. *Ibid.* 1930. XCIII. 116-123.

VII. — The constancy of the cardiac output from day to day throughout the year. *Ibid.* 1930. XCIII. 526-543.

VIII. — The effect of breathing carbon dioxide and of voluntary forced ventilation on the cardiac output of man. *Ibid.* 1930. XCIV. 287-299.

IX. — The effect of variations in the environmental temperature on the pulse rate, blood pressure, oxygen consumption, arterio-venous oxygen difference and cardiac output of normal individuals. *Ibid.* 1930. XCV. 263-273.

X. — The pulse rate, blood pressure, oxygen consumption, arterio-venous difference in oxygen and cardiac output of man during normal nocturnal sleep. *Ibid.* 1930. XCV. 274-284.

XI. — The effect of the menstrual cycle on the cardiac output, pulse rate, blood pressure, and oxygen consumption of a normal woman. *Ibid.* 1931. XCVI. 1-8.

XII. — The effect of mild muscular exercise on the cardiac output. *Ibid.* 1931. XCVI. 8-16.

226 GROLLMAN A. — Physiological variations of the cardiac output in man. *Amer. Jour. Physiol.* 1929. XC. 371.

227 GROLLMAN A. — The determination of the cardiac output of man by the use of acetylene. *Amer. Jour. of Physiol.* 1929. LXXXVIII. 432-445.

228 GROLLMAN. — De l'ondée ventriculaire chez l'homme pendant la période de malaise ou de fièvre suivant l'injection de vaccin typhoïdique. *Jour. of Clin. Invest.* 20 déc. 1929.

229 GROLLMAN. A. — Further studies on the cardiac output in man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCIII. 653.

230 GROLLMAN A. et MARSHAL E. K. Jr. — The time necessary for rebreathing in a lung bag system to attain homogeneous mixture. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXVI. 110.

231 HAGGARD H. W. — An accurate method of determining small amounts of ethyl ether in air, blood, and other fluids, together with a determination of the coefficient of distribution of ether between air and blood at various temperatures. *Jour. Biol. Chem.* 1923. LV. 131-143.

232 HAGGARD H. W. — The absorption, distribution and elimination of ethyl ether.

I. — The amount of ether absorbed in relation to the concentration inhaled and its fate in the body. *Jour. Biol. Chem.* 1924. LIX. 737.

II. — Analysis of the mechanism of absorption and elimination of such a gas or vapor as ethyl ether. *Ibid.* 1924. LIX. 753.

III. — The relation of the concentration of ether, or any similar volatile substance in the central nervous system to the concentration in the arterial blood, and the buffer action of the body. *Ibid.* LIX. 771.

IV. — The anesthetic tensions of ether and the physiological response to various concentrations. *Ibid.* LIX. 783.

V. — The importance of the volume of breathing during the induction and termination of ether anesthesia. *Ibid.* LIX. 795.

- 233 HAGGARD H. W. et HENDERSON Y. — Série de 12 articles « Hemato respiration of breathing *Yale Univers. Press.* 1927.
- 234 HAGGARD H. W. et HENDERSON Y. — Hemorrhage as a form of asphyxia. *Amer. Jour. Physiol.* 1922. LVI. p. XI.
- 235 HALDANE J. S. — Des causes de la dyspnée. *Brit. Med. Jour.* 1908. 29 août.
- 236 HALDANE J. S. — Methods of air analysis. London 1914. 3^e ed. 1920.
- 237 HALDANE J. S. — The variations in the effective dead space in breathing. *Amer. Jour. of Physiol.* 1915. XXXVIII. 20.
- 238 HALDANE J. S. — Organism and environment as illustrated by the physiology of breathing *Yale Univers. Press.* 1927.
- 239 HALDANE J. S. — An accurate apparatus for blood gas analysis. *Jour. of Pathol. and Bacteriol.* 1920. XXIII. 443.
- 240 HALDANE J. S. — Respiration. *Yale Univers. Presse.* 1922. repr. 1927.
- 241 HALDANE J. S. et GUASTEL. — The changes in alveolar carbon dioxide pressure after violent exercise. *Jour. of Physiol.* 1924. LIX. 138-147.
- 242 HALDANE et MAVROGORDATO. — The vagus regulation of breathing. *Jour. of Physiol.* 1916. L. p. XLI.
- 243 HALDANE J. S., MEAKINS J. C. et PRIESTLEY J. G. — The respiratory response to anoxaemia. *Jour. of Physiol.* 1919. LII. 420-453.
- 244 HALDANE J. S. et PRIESTLEY J. G. — The regulation of the lung ventilation. *Jour. of Physiol.* 1905. XXXII. 225-485.
- 245 HAMILTON W. F. — Filling of the normal human heart in relation to the cardio-pneumogram and abdominal plethysmogram. *Amer. Jour. of Physiol.* 1929. LCI. 712-720.
- 246 HAMILTON W. F., MOORE J. W. et KINSMAN J. M. — Delay of blood in passing through the lungs as an obstacle to the determination of the CO² tension of the mixed venous blood. *Amer. Jour. of Physiol.* 1927. LXXXI. 481 et LXXXII. 656.
- 247 HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN J. M. et SPURLING R. G. — Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man of a figure related to the cardiac output. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXIV. 338-344.
- 248 HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN J. M. et SPURLING R. G. — Simultaneous determination of the greater and lesser circulation times, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood actively circulating in the heart and lungs. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXV. 377.
- 249 HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN J. M. et SPURLING R. G. — Blood flow and intrathoracic blood volume as determined by the injection method and checked by direct measurement in perfusion experiments. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCIII. 654.
- 250 HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN J. M. et SPURLING R. G. — Studies on the circulation 1929. *Amer. Jour. of Physiol.* XC. 374.
- 251 HAMILTON W. F., SPRADLIN M. C. et SAAM H. G. — The CO² of the mixed venous blood of man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. LXX. 244.
- 252 HARRIS I. — A method of estimating cardiac output. *British. Med. Jour.* 19 mars 1927.

- 253 HARRISON T. R. et BLALOCK A. — Oxygen lack and cardiac output. *Jour. Amer. Med. Assoc.* 1926. LXXXVII. 1984-1987.
Med. Assoc. 1926. LXXXVII. 1984-1987.
- 254 HARRISON T. R. et BLALOCK A. — Cardiac output in pneumonia in dog. *Jour. of Clin. Investig.* 1926, 20 juin.
- 255 HARRISON T. R. et BLALOCK A. — The regulation of circulation.
V. — The effect of anemia and hemorrhage on the cardiac output of dogs. *Amer. Jour. of Physiol.* 1927. LXXX. 157.
VI. — The effects of severe anoxemia of short duration on the cardiac output of morphinized dogs and trained unnarcotized dogs. *Ibid.* 169-178.
- 256 HARRISON T. R., WILSON C.P., DE WITT NEIGHBORS et COBB PILCHER.
VII. — The effects of anoxemia of mild degree on the cardiac output of unnarcotized dogs. *Ibid.* 1928. LXXXIII. 275-283.
- 257 HARRISON T. R., BLALOCK A., PILCHER C. et WILSON C. P.
VIII. — The relative importance of nervous, endocrine and vascular regulation in the response of the cardiac output to anoxemia. *Ibid.* 1928. LXXXIII. 284-301.
- 258 HARRISON T. R., DOCK W. et HOLMAN E. — Experimental studies in arterio-venous fistulae : cardiac output. *Heart.* 1924. XI. 337-341.
- 259 HARRISON T. R., ROBINSON C. S., SYLLABA G. — The effect of muscular exercise on the oxygen capacity of the blood of man. *Jour. of Physiol.* 1929. LXVII. 62-66.
- 260 HARROP G. A. — The oxygen and CO² content of arterial and venous blood in normal individuals and in patients with anemia and heart diseases. *Jour. Exper. Med.* 1919. XXX. 241.
- 261 HASSELBACH K. A. et LINDHARD J. — Zur experimentellen Physiologie des Höhenklimas. *Biochem. Zeitschr.* 1915. LXIII. 265-310.
- 262 HAUFFE. — Pericardium and blood circulation. *Münch. Med. Woch.* 1926. LXXIII. Oct. 22.
- 263 HAUPT. — Zur Kenntnis des Verhaltens des Pulsvolumens nach der Wehe *Zentralbl. für Gynakologie* 1926.
- 264 HAYASAKA E. (Tohoku). — *Jour. Exp. Med.* 1927. IX. 401.
- 265 HEALD C. B. et FICKER W. S. — Recoil curves as shown by the Hotwire microphone. *Proc. Roy. Soc.* 1922. XCIII. 281-298.
- 266 DE HEER L. J. — Die dynamik des Säugetierherzens im Kreislauf in der Norm, bei Aortenstenose, und nach Strophantin. *Pflüger's Arch.* 1912. CXLVIII. 1-110.
- 267 HEITZ J. et NEPVEUX. — Des modifications de l'équilibre acide-base dans l'insuffisance cardiaque: deduct. thérapeut. *Arch. des Mal. du cœur.* Février 1927.
- 268 HENDERSON L. J. — Blood. A study in general physiology. Yale Univers. Press. 1928.
- 269 HENDERSON L. J. — Le Sang, système physico-chimique. Presses Universitaires. Paris 1931.
- 270 HENDERSON Y. — The mass movements of the circulation as shown by a recoil curve. *Amer. Jour. of Physiol.* 1905. XIV. 287-298.

- 271 HENDERSON Y. — The volume curve of the ventricles of the mammalian heart and the significance of this curve in respect to the mechanics of the heart-beat and the filling of the ventricles. *Amer. Jour. of Physiol.* 1906. XVI. 325-367.
- 272 HENDERSON Y. — Über die Quelle einiger von Hermann Straub vertretenen Ansichten über den Mechanismus der Herztätigkeit. *Pflüger's Arch.* 1912. CXLVII. 111-115.
- 273 HENDERSON Y. — Acapnia and shock.
 - I. — Carbon dioxide as a factor in the regulation of the heart-rate. *Amer. Jour. of Physiol.* 1908. XXI. 126.
 - II. — A principle underlying the normal variations in the volume of the blood stream and the deviation from this principle in shock. *Ibid.* 1909. XXIII. 345.
 - IV. — Fatal apnoea after excessive respiration. *Ibid.* 1910. XXV. 310-333.
 - V. — Failure of respiration after intense pain. *Ibid.* 1910. XXV. 385-40.
 - VI. — Acapnia as a factor in the dangers of anaesthesia. *Ibid.* 1910. XXVI. 261.
- HENDERSON et HARVEY S C.
 - VII. — Failure of the circulation. *Ibid.* 1910. XXVII. 152.
 - VIII. — The veno-pressor mechanism. *Ibid.* 1918. XLVI. 533-553.
- 274 HENDERSON Y. — New series. *Yale Review* 1914. III. 759.
- 275 HENDERSON Y. — Le mécanisme vaso-hypertenseur. *Proc. Amer. Physiol. Assoc.* 1916. 29^e ses.
- 276 HENDERSON Y. — Hemato respiratory functions. *Jour. Biol. Chem.* 1920. V. 43.
- 277 HENDERSON Y. — The virtual venous air as a factor in measuring the stroke volume of the human heart. *Arch. Neerland. Physiol.* 1922. VII. 378.
- 278 HENDERSON Y. — Volume changes of the heart. *Physiol. Reviews.* 1923. III. 165.
- 279 HENDERSON Y. — Physiological regulation of the acid-base balance of the blood and some related functions. *Physiol. Reviews.* 1925. V. 131.
- 280 HENDERSON Y. — Two lectures on the efficiency of the heart and its measurement. *The Lancet* 19 déc. 1925 p. 1265-26 déc. 1925 p. 1317.
- 281 HENDERSON Y. — La valeur fonctionnelle du cœur et sa mesure. *Bulletin Médical* 1926. N° 43. 1161. Trad. G. Mathieu-Hume.
- 282 HENDERSON Y. — A method for determining the accuracy of analysis of ethyl iodide vapour for measurements of the circulation of the blood in man. *Biochem. Jour.* (Cambr.) 1926. XX. 865.
- 283 HENDERSON Y. — Automatic sampling of alveolar air particularly for measurement of the circulation with ethyl iodide vapour. *Jour. of Physiol.* 1927. LXII. 262.
- 284 HENDERSON Y. — An improved apparatus for measuring the circulation in man by means of ethyl iodide, carbon dioxide or other gases. *Amer. Jour. Physiol.* 1929. XC. 383.
- 285 HENDERSON Y. et BARRINGER T. B. — The relation of venous pressure to cardiac efficiency. *Amer. Jour. of Physiol.* 1913. XXI. 288, 352, 399.

- 286 HENDERSON, T. B. BARRINGER et HARVEY S. C. — The regulation of venous pressure and its relation to shock. *Amer Jour. of Physiol.* XXIII. 30.
- 287 HENDERSON Y., CHILLINGWORTH F. P., WHITNEY J. — The respiratory dead space. *Amer. Jour. of Physiol.* 1915. XXXVIII. I.
- 288 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — Respiratory regulation of the CO² capacity of the Blood.
 - I. High levels of CO² and alkali. *Jour. Biol. Chem.* 1918. XXXIII. 333.
 - II. Low level of CO² and alkali induced by ether. Their prevention and reversal. *Ibid.* 345.
 - III. Effects of excessive pulmon. ventil. *Ibid.* 355.
 - IV. The sequence of excessive breathing reduced CO² capacity and shock. *Ibid.* 365.
- 289 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — The circulation in man in the head-down position and a method for measuring the venous return to the heart. *Jour. of Pharm. and Exper. Therap.* 1918. XI. 189.
- 290 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — Gas tensions of the abdominal cavity, with some evidence on the diffusion of gases within the body. *Jour. Biol. Chem.* 1919. XXXVIII. 71-80.
- 291 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — Hemorrhage as a form of asphyxia. *Jour. of Amer. Med. Assoc.* 1922. LXXVIII. 697-704.
- 292 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — The treatment of CO² asphyxia by means of oxygen + CO² inhalation. *Jour. of Amer. Med. Assoc.* 1922. LXXIX. 1137-1145.
- 293 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — Über die Bestimmung des schädlichen Raums der Atmungswege with Hiffle von Ätherdämpfen. *Zeitschr. Physiol. Chem.* 1923. CXXX. 126-135.
- 294 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — The circulation and its measurement. *Amer. Jour. of Physiol.* 1925. LXXIII. 193-253.
- 295 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — The maximum of human power, and the fuel of muscular work (from observations on the Olympic Championship Crew of 1924). *Jour. of Physiol.* 1925. LIX, p. LXIX.
- 296 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — The maximum of human power and its fuel. *Amer. Jour. of Physiol.* 1925. LXXII. 264-282.
- 297 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — The validity of the ethyl iodide method for measuring the circulation. *Amer. Jour. of Physiol.* 1927. LXXXII. 497-503.
- 298 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. — Noxious Gases. Chem. Catalog. Cy. Edit. 1927.
- 299 HENDERSON Y. et HAGGARD H. W. et COBURN R. — The therapeutic use of carbon dioxyde after anesthesia and operation. *Jour. of Amer. Med. Assoc.* 1920. LXXIX. 783-786.
- 300 HENDERSON Y., HAGGARD H. W. et COBURN R. — The acapnia theory now. *Jour. of Amer. Med. Assoc.* EP21. LXXVII 424-436.
- 301 HENDERSON Y., HAGGARD H. W. et DOLLEY F. S. — The efficiency of the heart and the significance of rapid and slow pulse rate. *Amer. Jour. of Physiol.* 1927. LXXXII. 512-524.
- 302 HENDERSON Y. et HENDERSON N. C. — Démonstration de la méthode de mesure de la circulation chez l'homme par inhalation d'iodure d'éthyle. *Congrès Intern. Physiol.* 1926. Stockholm.
- 303 HENDERSON et JOHNSON. — *Heart*. 1912. IV. 69.

- 304 HENDERSON Y., PRINCE A. L. et HAGGARD H. W. — Observations on surgical shock. *Jour. of Amer. Med. Assoc.* 1917. XLIX. 965.
- 305 HENDERSON Y. et MOBILTZ W. — The constant rate of absorption of ethyl iodide vapor and its significance as a basis for measuring the circulation. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCII. 707.
- 306 HENDERSON Y. et MORRIS W. H. — The determination of CO² in alveolar air and blood, and the CO² combining power of plasma and of whole blood. *Jour. Biol. Chem.* 1917. XXXI. 217.
- 307 HENDERSON G. et MORRIS W. H. — Applications of gas analysis.
I. The determination of CO² in alveolar air and blood and the CO² combining power of plasma, and of whole blood. *Jour. Biol. Chem.* 1917. XXXI. 217-29.
H. The CO² tension of the venous blood and the circulation rate. *Ibid.* XXXII. 325.
V. HENDERSON G. et SMITH A. H. — Blood gas analysis. *Ibid.* XXXIII. 39.
VI. HENDERSON G. — The respiratory exchange and indirect calorimetry. *Ibid.* XXXIII. 47.
- 308 HENDERSON et PAUL. — Technical Paper 82 v. s. Bureau of Mines Washington.
- 309 HENDERSON Y. et PRINCE A. L. — *Heart* 1914. V. 217.
- 310 HENDERSON Y. et PRINCE A. L. — The oxygen pulse and the systolic discharge. *Amer. Jour. of Physiol.* 1914. XXXV. 106-115.
The systolic discharge and the pericardial volume. *Ibid.* XXXV. 116-118.
- 311 HENDERSON Y. et PRINCE A. L. — The CO² tension of the blood and the circulation rate. *Jour. Biol. Chem.* 1917. XXXII. 325.
- 312 HENDERSON Y., PRINCE A. L. et HAGGARD H. W. — Influence of forced breathing on the circulation. *Jour. Pharm. Exper. Therap.* 1918. XI. 203.
The circulation in man in the head-down position and a method for measuring the venous return to the heart. *Jour. Pharm. Exper. Therap.* 1918. XI. 189.
- 313 HENDERSON Y. et RUSSEL D. G. — A simple method for determining the carbon dioxide content of the alveolar air by means of baryta. *Amer. Jour. of Physiol.* 1912. XXIX. 436.
- 314 HENDERSON Y. et SCARBROUGH M. McR. — The volume curve of the mammalian ventricle. *Amer. Jour. of Physiol.* 1905. XIII., p. XXIV.
- 315 HENDERSON Y. et STEHLE R. L. — Gas tensions in the tissues of the mouth. *Jour. of Biol. Chemist.* 1919. XXXVIII. 67-69.
- 316 HERING E. — Versuche die Schnelligkeit des Blutlaufs und Absonderung zu bestimmen. *Zeitschr. für Physiol.* 1829. III. 85 et 1833. V. 58.
- 317 HERMANN H., ROGER H. et BINET L. — Débit du cœur. In *Traité de Physiologie*. Masson 1932, p. 65-71.
- 318 HESS W. R. — Die Regulierung des Blutkreislaufes, gleichzeitig ein Beitrag zur Physiologie des vegetativen Nervensystems. Leipzig. Georg Thieme 1930.
- 319 HEWLET A. W. — Pathological Physiology of internal diseases New-York. 1919. 114-128.
- 320 HEWLET et von ZWALUWENBURG. — *Heart* 1909. I. 87.

- 321 HEYMANS C., BOUCKHAERT J. J. et DAUTREBANDE L. — Sinus carotidiens et modifications reflexes de la vitesse et du volume du sang circulant. *Cr. Soc. Biol. Paris* 1931. CVI. 48-52.
- 322 HILL L. et BARNARD H. — The influence of the force of gravity on the circulation. *J. Physiol.* 1895. XVIII. 15 et 1897. XXI. 323.
- 323 HILL L. et FLACK M. — The effects of excess of carbon dioxide and of want of oxygen on the respiration and the circulation. *Jour. of Physiol.* 1908. XXXVII. 77.
The influence of oxygen inhalations on muscular work. *Ibid.* 1910. XL. 347.
- 324 HILL A. V. et LUPTON H. — The oxygen consumption during running. *Proc. Physiol Soc. in Jour of Physiol.* 1922. LVI. 32.
- 325 HILL L. et NABARRO D. N. — On the exchange of blood gases in brain and muscle during states of rest and activity. *Jour. of Physiol.* 1895. XVIII. 218.
- 326 HOCHEREIN M. TALBOTT J. H., DILL D. B., HENDERSON L. J. — Das physikalisch-chemische system des Blutes in seiner Beziehung zu Atmung und Kreislauf. II-Die Bestimmung der Blutzirkulation in Ruhe und arbeit. *Arch. Exp. Path. Pharmac.* 1929. CXIII. 147.
- 327 HODGES et EYSTER. — *Amer. Jour. Röntgenol. and Radium Th.* 1924. XII. 252.
- 328 HOOKER D. R. — Nombreux travaux sur la pression veineuse. c. f. *Amer. Jour. of Physiol.* A partir de 1914.
- 329 HOWELL et DONALDSON. — *Phil. Trans.* 1884. 139.
- 330 HÜRTER. — Untersuchungen am arteriellen menschlichen Blute. *Deutsch. Arch. of Klin. Med.* 1912. CVIII. 1-34.
- 331 ISHIDA D. — Dynamics of heart. Diminution of production of mechanical energy. *Acta Scholae Medicinalis. Kioto.* 1925.
- 332 ISRAELS M. C. G. et LAMB FKW. — The determination of the carbon dioxide content of the mixed venous blood.
I. The effect of oxygenation and the critical oxygen tension. *Amer. Jour. of Physiol.* 1929. LXVII. 49-52.
II. Carbon dioxide equilibria between mixed venous blood and rebreathed air. *Ibid.* 315.
- 333 JANEWAY H. H. et JACKSON H. C. — The distribution of blood in shock. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1915. XII. 193.
- 334 JANOUSEK S. et MLADEK. — Examen quantitatif de l'efficacité du cœur. Recueil de travaux scientifiques dédié au Prof. Libensky. Prague. Juin 1927.
- 335 JARICH A. et von LILJESTRAND G. — Über das Verhalten des Kreislaufes bei Muskelarbeit nach den Essen und bei Flüssigkeitzufuhr. *Skand. Arch. für Physiol.* 1927. LI. 235.
- 336 JARISCH A. et LUDWIG W. — Über die Wirkung des N. depressor mit besonderer Berücksichtigung der Beteiligung des Herzens. *Arch. für Exp. Path. und Pharm.* 1926. CXIV. 240-51.
- 337 JARICH A. et WASTL H. — Observations on the effect of anoxaemia upon heart and circulation. *Jour. of Physiol.* 1926. LXI. 683-594.

- 338 JERUSALEM E. et STARLING E. H. — On the significance of carbon dioxide for the heart beat. *Jour. of Physiol.* 1910. XL. 279.
- 339 JIMENEZ DIAZ C., MONTERDE J. et MANSERA J. — Les échanges respiratoires chez les cardiopathes. XIX^e Congrès fr. de Méd. Montpellier, Oct. 1929.
- 340 JOFFE J. et POULTON E. — The CO² dissociation curves of human oxygenated and reduced blood and human plasma. *Amer. Jour. of Physiol.* 1919. LIII. p. XLVI.
- 341 JÖHANSSON J. E. et TIGERSTEDT R. — Neber die Gegenseitigen Beziehungen des Herzens un der Gefässe. *Skand Arch. für Physiol.* 1889. I. 331-402.
- 342 JOSEPH D. R. — *Jour. of Exper. Medicine.* 1908. X. 521.
- 343 JOSUÉ O. et PAILLARD H. — Maladies de l'appareil circulatoire in *Pathol. int.* Baillière 1914. 643. (Le travail du cœur, d'après O. Josué. 1908.)
- 344 KATZ L. N. — The role played by the ventricular relaxation process in filling the ventricule. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCV. 542.
- 345 KATZ S. H. et BLOOMFIELD J. J. — Tests of an iodine pentoxide indicator for carbon monoxide. *Industr. et Engin. Chem.* 1922. XIV. 304-306.
- 346 KATZ L. N. et FEIL H. S. — Clinical, observations on the dynamics of ventricular systole. *Arch. of Int. Med.* 1923. XXXI. 672.
- 347 KAUFMAN M. — Influence des mouvements musculaires physiologiques sur la circulation artérielle et cardiaque. *Arch. de Physiol.* 1892. 495-499.
- 348 KAUP J. et GROSSE A. — Kreislauf, Sauerstoffausnützung und Erholungsquotient menschlicher Arbeit nach teilweise neuer Methodik. *Munch. Mediz. Wochenschr.* 1926, 1873-75 n° 45 et n° 46. 1938. *Ibid.* 1927. N° 18.
- 349 KAUP J. et GROSSE A. — Ausbau der Aethyljodidmethode zur Bestimmung des Herzschlag und Minutenvolumens. *Munch Mediz. Wochenschr.* 1927. 755-9.
- 350 KAUP J. et GROSSE A. — Energetisches ober flachengesetz oder ein neues funktionsgesetz der inneren organisation. *Klin. Wochenschr.* 1927. 2.184 und 2.223.
- 351 KAUP J. et GROSSE A. — Energiaufwand, Herzleistung und Erholungsquotient im Training. *Munch Mediz. Wochensch.* 1927. N° 32, 1.353-1.357.
- 352 KAUP et GROSSE. — Herzminutenvolumen in ruhe und arbeit nach der Äthyl und Stickoxydulmethode. *Zeithschr. f. Kreislauf.* 15 janv. 1929.
- 353 KAUP J. et GROSSE A. — Sauersthoftmangel und vermunvertes Schlagvolumen als Ursache der Keislaufschwäche nach Arbeitsleistungen. *Zeitsch. f. Kreislauff.* 15 déc. 1928.
- 354 KAUP et GROSSE. — *Arbeitsphysiologie.* 1929. I. 365.
- 355 KELLER L. — Über Gipsausgüsse einiger Saugetierherzen; zugleich ein Beitrag zue Schlagvolumfrage. *Pflüger's Archiv.* 1922. CXCVII. 443-467.
- 356 KELLER et VERZAR. — Verhand. 35 Kongr. f. inn. Med. 1923. CVII.
- 357 KETCHAM C. S., KING J. T. Jr. et HOOKER D. R. — Fheeffect of carbon dioxide on the isolated heart. *Amer. Jour. Physiol.* 1912. XXXI. 64.
- 358 KIESEL K. — Die Beziehungen zwischen Schlagvolum, systolischen Rückstand und diastolischen Kammerinhalt in ihrer Abhängigkeit vom venosen und arteriellen druck. *Pfuger's Arch.* 1923. CIC. 161-86.

- 359 KININMONTH. — The circulation rate in some pathological states, with observations on the effect of digitalis. *Quart. Jour. of Med.* 1928. XXI. 277.
- 360 KINSMAN J. J. MOORE J. W. et HAMILTON W. F. — Studies on the circulation.
I. Injection method; physical and mathematical considerations. *Amer. Jour. of Physiol.* 1929. LXXXIX. 322.
II. Cardiac output determination; comparison of the injection method with the direct Fick Procedure. *Ibid.* 331.
- 361 KISCH B. — Der Klinischen Hydro-Balnea und Klimatothirapée. Kish u. Sommer Handbuch in Stasser. 1920.
- 362 KISCH B. — Zur Kenntniss der Begriffe Schlagvolumen und Zeitvolumen einer Herzkammer. *Klin. Wochenschr.* 1925. 107.
- 363 KISCH B. — In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin. 1927. VII. 1.200.
- 364 KISCH F. — Experimentelle untersuchungen über die beeinflussbarkeit der sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes und des Herzminutenvolumens durch änderungen der Atemgrösse. *Klin. Wochenschr.* 1926. V. 1.227.
- 365 KISCH F. et SCHWARZ H. — Das Herzschlagvolumen und die methodik seiner Bestimmung. *Ergeb. der inn. Mediz. und Kinderheilk.* 1925. XXVII. 169-244.
- 366 KLEIN O. — Zur Bestimmung des zirkulatorischen Minutenvolumens beim Menschen nach dem Ficksen Prinzip. (Gewinnung des gemischten venösen Blutes mittels Herzsondierung.) *Münch. Mediz. Wochenschr.* 1930. N° 31. 1.311-12.
- 367 KNSWLTON F. P. et STARLING E. H. — The influence of variations in temperature and blood pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *Jour. of. Physiol.* 1912. XLIV. 206.
- 368 KOCH E. — Die Stromgeschwindigkeit des Blutes. *Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz.* 1922. CXL. 39.
- 369 KRAUS E. — Lehrbuch Stoffwechsel Methoden. 1928.
- 370 KRAUS F. — Bibliot. Med. 1897. III. 12.
- 371 KRAUS F. (Berlin). — Ueber einige Untersuchungsmethoden des Kreislaufs welche für die Balneologie von Interesse sind. *Mediz. Klin.* 1910. VI. 331-334.
- 372 KRIES V. — Carl Ludwigs Beitrage zur Physiol. 1887. 101.
- 373 KRIES. — Studien zur Pulshere. Freiburg. 1892.
- 374 KROETZ C. — *Verh. Deutsch. Ges. Inn. Mediz.* 1929. XLI. 449. et *Zbl. Inn. Mediz.* 1930 LI. N° 15.
- 375 KROETZ C. — Messung des Kreislaufminutenvolumens mit acetylen als Fremdgaz. *Kin. Wochenschr.* 1930. IX. 966-968.
- 376 KROGH A. — Some new methods for the tonometric determination of gas-tensions in fluids. *Skand. Arch. Physiol.* 1908. XX. 259-278. On micro-analysis of gases. *Ibid.* 279-289.
- 377 KROGH A. — On the Oxygen-metabolism of the blood. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1910. XXIII. 193-200.
On the combination of haemoglobin with mixtures of oxygen and carbonic oxide. *Ibid.* 1910. XXIII. 217-224.
KROGH A. et M. — On the rate of diffusion of carbonic oxide into the lungs of man. *Ibid.* 1910. XXIII. 236-248.

- 378 KROGH A. — On the influence of the venous supply of blood to the right heart. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1912. XXVII. 126. The regulation of the supply of blood to the right heart. *Ibid.* 1912. XXVII. 227. (With description of a new circulation model.)
- 379 KROGH A. — Abderhalden Handbuch d. Biochem. Arb. Methoden. 1915. VIII. 550.
- 380 KROGH A. — The supply of oxygen to, the tissues and the regulation of the capillary circulation. *Jour. of Physiol.* 1918. LII. 457.
- 381 KROGH A. — The rate of diffusion of gases through animal tissues, with some remarks on the coefficient of invasion. *Jour. Physiol.* 1920. LIII. 391.
The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissues. *Ibid.* 409.
The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation. *Ibid.* 457.
- 382 KROGH A. — Ein Respirationsapparat für klinische Bestimmung des Energieumsatzes des Menschen. *Wien Klin. Woch.* 1923. XXXV. 290-293.
Sur un appareil respiratoire enregistreur servant à déterminer l'absorption d'oxygène et les échanges caloriques de l'homme. *Compte Rendu Soc. de Biologie.* 1923. LXXXVII. 458-460.
- 383 KROGH A. — *Boston Mediz. Lung. Journ.* 1923. CLXXXIX. 313.
- 384 KROGH A. et M. — On the tensions of gases in the arterial blood. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1910. XXIII. 179. (Dans le même volume six autres articles sur échanges gazeux et gaz du sang.)
- 385 KROGH Marie. — The diffusion of gases through the lungs of man. *Jour. Physiol.* 1914. XLIX. 271.
- 386 KROGH A. et LINDHARD J. — Measurements of the blood flow through the lungs of man. *Skand. Arch. Physiol.* 1912. XXVII. 100.
- 387 KROGH A. et LINDHARD J. — The volume of the « dead space » in breathing. *Jour. of Physiol.* 1913-14. XLVII. 30.
The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular works. *Ibid.* XLVII. 112.
On the Average composition of the alveolar air and its variations during the respiratory cycle. *Ibid.* XLVII. 431.
- 388 KROGH A. et LINDHARD J. — Über die von den Respirationsbewegungen bedingten Schwankungen des Gaswechsels und Blutstroms in den Lungen des Menschen. *Biochem. Zeit.* 1914. LIX. 260-280.
- 389 KROGH A. et LINDHARD J. — The volume the « dead space » in breathing and the mixing of gases in the lungs of man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1917. LI. 59.
- 390 KUHN H. — Neber die Function des Herzens im Hochgebirge. *Zeitschr. f. Exp. Path. u. Therap.* 1913. XIV. 39-53.
- 391 KUHN H. et STEUBER M. — Messung des Blutumlaufs mit Hilfe von Stickoxydulanum. *Zeitschr. f. exp. Path. et Therap.* 1919. XX. 360-374.
- 392 KUNO Y. — The significance of the pericardium. *Amer. Jour. of Physiol.* 1915. L. 1.
- 393 LAGRANDE F. — De l'essoufflement dans les exercices du corps. *Revue Scientifique.* 4 juin. 1887.

- 294 LAMB, BRAY et GÉRALD. — *Jour. Amer. Cham. Soc.* 1920. XLII. 1.636.
- 295 LAMBERT M. — Sur l'évolution de l'énergie dans le fonctionnement du cœur. *Jour. de Physiol. et de Pathol. génér.* 1906. VIII. 980.
- 296 LAUBRY Ch. — Leçons de sémiologie cardiovasculaire. Les troubles fonctionnels. Paris, 1924. Doin.
- 397 LAUBRY Ch. et LIDY. — Les variations du rythme cardiaque et de la pression artérielle dans l'arthostatisme, l'effort et la fatigue. *Arch. Mal. Cœur.* Février 1917. 49-65.
- 398 LAURENS H. — The effect of holding the breath and of rebreathing on the rise of CO² tension in the lungs, and the determination of the CO² tension of the « venous pulmonaryair ». *Amer. Jour. of Physiol.* 1918. XLVI. 147.
- 399 LAUTER L. — *Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med.* 1928. LI. *Verhandl. deutsch ges. inn. Med.* 1929. 388.
- 400 LAUTER L. et BAUMANN H. — Über Kreislaufschwäche im Koma diabeticum. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1928. CLIX. 65-78.
- 401 LAUTER L. et BAUMANN H. — Ein neues Ventil zur mechanischen Gewinnung von Alveolarluft. *Arch. f. Exper. Pathol. et Pham.* 1928. CXXXII. 253-256.
- 402 LAUTER et BAUMANN H. — Über den Kreislauf beim Sogenannten Fettherzen. *Klin. Wochenschr.* 1928. 741-745.
- 403 LAUTER S. — Die Bestimmung des Minutenvolumens. *Klin. Wochenschr.* 1930. IX. 44.
- 404 LAUTER S. — Kreislaufprobleme. *Munch. Med. Woch.* 1930. 526-593.
- 405 LAWRENCE J., HURXTHAL L. M. et BOCK A. V. — Variations in blood flow with changes in position in normal and pathological subjects. *Jour. Clin. Invest.* 1927. III. 613.
- 406 LE BLANC E. — Respiratorischer Gasaustausch und Lungendurchblutung unter normalen und krankhaften Zuständen der Atmungsorgane. Untersuchungen am arteriellen und venösen Blut von Mensch und Tier. *Beistr. z. Klin. Tuberk.* Berl. 1922. I. 21.
- 407 LEHMAN G. — *Arbeitsphysiologie* 1928. I. 114.
Arbeitsphysiologie 1929. I. 595.
- 408 LEMORT A. — L'influence de la position du cœur sur le débit cardiaque. *Cr. Soc. Biol.* 1921. CVI. 486-488.
- 409 LEWATSCHEW. — *Flüger's Arch. f. die Ges. Physiol.* 1881. XXV. 60.
- 410 LEWIS T. — Studies on the relationship between respiration and blood pressure. Pt. II. Facts bearing on the relationship of different factors in the production of respiratory curves of blood pressure. *Jour. Physiol.* 1908. XXXVII. 233.
- 411 LEWIS T., RYFFEL J. H., WOLF C. G., COTTON T. et BARCROFT J. — Observations relating to dyspnoea in cardiac and renal patients. *Heart.* 1913-1914. V. 45.
- 412 LIAN C. et Mme BARRAS. — I. Mesure de la vitesse de la circulation chez l'homme (épreuve de la fluorescéine). *Soc. Med. Hop.* 31 janv. 1930.
II. Intérêt clinique de la mesure de la vitesse de la circulation par l'épreuve de la fluorescéine. *Soc. Méd. Hop.* 31 janv. 1930.
- 413 LILJESTRAND G. — Über das Minutenvolumen des Herzens bei Vermehrung des CO². Partiardrücken in den Alveolen. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1919. XXXVII. 180.

- 414 LILJESTRAND G. — Handbuch des Normalen und Pathologischen Physiologie. Springer Edit. Berlin. 1925.
- 415 LILJESTRAND G. — Physiologie der Herz und Gefaszarbeit *Verhandl. der Deutschen Pharmakologischen gesellsch.* 1928.
- 416 LILJESTRAND G. et COLLETT Marg. — Variations in the resting minute volume of the Heart in Man. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1924. XLV. 17-28.
417. The minute volume of the Heart in man during some different types of exercise. *Ibid.* XLV. 29-42.
- 418 LILJESTRAND G. et LINDHARD J. — Über das Minutenvolumen des Herzens beim schwimmen. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1919. XXXIX. 64-78.
- 419 LILJESTRAND G. et LINDHARD J. — Zur Physiologie des Ruderns. 1920. *Skand. Arch. f. Physiol.* XXXIX. 215-235.
- 420 LILJESTRAND G. et LINDHARD J. — The determination of the circulation rate in man from the arterial and venus CO² tension and the CO² output. *Amer. Jour. of Physiol.* 1920. LIII. 420.
- 421 LILJESTRAND G. et LINDE P. — Über die Ausscheidung des Alkohols mit der Expirationsluft. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1930. LX. 273.
- 422 LILJESTRAND G. et STENSTRÖM N. — Wirkung von Massage und passiven Bewegungen auf Gaswechsel und Minutenvolumen des Herzens. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1922. XLII. 81-104.
- 423 LILJESTRAND G. et STENSTRÖM N. — Etudes cliniques sur le travail du cœur. *Acta Medic. Skand.* 1925. LXIII. 99-152.
- 424 LILJESTRAND G. et STENSTRÖM N. — A note on the respiratory dead space when breathing through the nose. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1925. XLVI. 93-94.
- 425 LILJESTRAND G. et ZANDER E. — Studies of the work of the heart during rest and muscular activity in a case of uncomplicated total heart-block. *Acta. Med. Scand.* 1926. LXVI. 501.
- 426 LILJESTRAND G. et ZANDER E. — Vergleichende Bestimmungen des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der stickoxydul-methode und durch Blutdruckmessung. *Zeitschr. f. Gesan. Exper. Mediz.* 1928. LIX. 105.
- 427 LINDHARD J. — A method for obtaining alveolar air. *Jour. of Physiol.* 1911. XIII. 337.
- 428 LINDHARD J. — Effect of the posture on the output of the heart. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1913. XXX. 395.
- 429 LINDHARD J. — Über das minutenvolum des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit. *Pflüger's Arch. f. d. Ges. Physiol.* 1915. CLXI. 233-283.
- 430 LINDHARD J. — An attempt of statistical treatmen of results from circulation experiments. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1916. XXXV. 117.
- 431 LINDHARD J. — Untersuchungen über Statische Muskelarbet. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1920. XL. 145 et 196-210.
- 432 LINDHARD J. — Circulation after cessation of work, with some remarks on the calculation of circulation rate experiments according tho the nitrous oxide method. *Jour. of Physiol.* 1922. LVII. 17.
- 433 LINDHARD J. — Abderhalden's Handbuch des bioch. Arbeitsmethoden (2^e Edition 1925). Abteilung V. Teil. IV. 1.611.

- 434 LÆB L. — Die Kohlensäureretension in den Lungenalveolen. Ihre bedeutung für die Regulation der Atmung und für die Bestimmung der Acidose beim Diabetismellitus. *Zeitschr. f. d. Ges. Exper. Med.* 1920. XI. 16.
- 435 LÆWY. — *Pflüger's Arch.* 1891. XLIX. 405. et *ibid.* LVIII. 416.
- 436 LÆWY et SCHRÖTTER V. — Untersuchungen über die Blut-circulation beim Menschen. *Zeitschr. f. Exper. Path. et Ther.* 1905. I. 197.
- 437 LÆWY A. et MICHEL G. — Ein einfaches gasanalysis Verfahren zur Bestimmung der venösen Blutkohlensäurespannung beim Menschen. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 1923. XCIX. 15-19.
- 438 LÆWY A. et ZUNTZ N. — Ueber den Mechanismus der Sauerstoffversorgung des Körpers. *Arch. f. Anat. et Physiol.* 1904. 166-216.
- 439 LOVEN. — Chr. in *Tigerstedt's Handbuch der physiologischen methodik.* Vol. I. Ch. III. 82.
- 440 LUDWIG et LUCHSINGER. — Zur Physiologie des Herzens. *Pflüger's Arch.* 1881. XXV. 211-251.
- 441 LUNDGAARD C. — Undersøgelser over Hjaertets Minutenvolumen hos Patienter med Hjaertesygdomme. Disputats. 1915.
- 442 LUNDGAARD G. — Untersuchungen ueber das Minutenvolumen des Herzens bei Menschen.
II. Patienten mit Herzklappenfehlern. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1916. CXVIII. 513.
III. *Ibid.* CXX. 481.
- 443 LUNDGAARD C. — Hjaertets Minutenvolumen. Kopenhagen. Ferslew 1915
- 444 LUNDGAARD C. — Studies on oxygen in the venous blood.
I. Technic and results on normal individuals. *Jour. Biol. Chem.* 1918. XXXIII. 133.
II. Studies of the oxygen insaturation in the venous blood of a group of patients with circulatory disturbances. *Jour. of Exper. Medic.* 1918. XXVII. 179.
III. Determinations on five patients with compensated circulatory disturbances. *Ibid.* 1918. XXVII. 199.
IV. Determinations on five patients with uncompensated circulatory disturbances. *Ibid.* 1918. XXVII. 219.
V. Determinations on patients with anemia. *Ibid.* 1919. XXX. 147.
- 445 LUNDGAARD C. — Studies cyanosis.
I. Primary causes of cyanosis. *Jour Exper. Med.* 1919. XXX. 259.
II. Secondary causes of cyanosis. *Ibid.* 1919. XXX. 271.
III. Erythrasia or false cyanosis. *Ibid.* 1919. XXX. 295.
- 446 LUNDGAARD C. — Studies on Cyanosis. *Acta Med. Scandin.* 1921. LIII. 712.
- 447 LUNDGAARD C. — Determination and interpretation of changes in lung volumes in certain heart lesions. *J. A. M. A.* 1923. LXXX. 163.
- 448 LUNDGAARD C. et MÖLLER E. — Investigations on immediate effect of heavy exercise (stair running) on some phases of circulation and respiration in normal individuals.
I. Oxygen and carbon dioxide content of blood drawn from the cubital vein before and after exercise. *Jour. Biol. Chem.* 1923. LV. 315.
II. Oxygen and carbon dioxide content of blood drawn from a cubital vein at different intervals after exercise. *Ibid.* 1923. LV. 477.
III. Effect of varying the amount and kind of exercise. *Ibid.* 1923. LV. 599.

- 449 LUNDGAARD C. et SHIERBECK K. — Studies on mixture of air in the lungs with various gases. *Amer. Jour. Physiol.* 1923. LXIV. 210.
H. Quantitative influence of certain factors in producing full mixture of hydrogen with air in the lungs. *Ibid.* 1923. LXIV. 231.
- 450 LUNDGAARD C. et VAN SLYKE. — *Cianosis. Medicine Monographs.* 1923. Williams et Wilkins; édit. Baltimore.
- 451 LUTEMBACHER. — Exploration fonctionnelle du cœur. *Monde Médical.* 1^{er} et 15 juillet 1922.
- 452 MACALLUM W. G. — *Amer. Jour. Med. Sc.* 1914. CXLVII. 37.
- 453 MAGNE H. — Les modifications des échanges respiratoires pendant l'exercice musculaire. Notes et mémoires Instit. Lannelongue, 1922, 3^e série. Paris, Alcan.
- 454 MANSFELD et SZENT-GYÖRGYI. — Untersuchen über die Ursache des Herzschlages. *Pflüger's Arch.* 1920. CLXXXIV. 236.
- 455 MARCKWALDER et STARLING. — Coronary circulation. *Jour. of Physiol.* 1913. XLVII. 275.
Systolic output. *Ibid.* 1914. XLVIII. 348.
- 456 MAREY E. J. — *Physiologie médicale de la circulation du sang.* Paris. 1863.
- 457 MAREY E. J. — *La méthode graphique dans les sciences expérimentales.* Paris 1880. Masson. 214.
- 458 MAREY E. J. — *La circulation du sang à l'état physiologique et dans les maladies.* Paris. Masson. 1881.
- 459 MAREY E. J. — *Travaux de laboratoire: « Physiologie Expérimentale ».*
- 460 MARKOFF, MÜLLER et ZUNTZ. — *Zeitschr. f. Balneol.* 1912. IV. N° 14.
- 461 MARSHALL E. K. — Jr. Cardiac output. *Amer. Jour. of Physiol.* 1925. LXXII. 192.
- 462 MARSHALL E. K. Jr. — Studies on the cardiac output of dog. *Amer. Jour. of Physiol.* 1926. LXXVI. 178.
I. The cardiac output of the normal unanesthetized dog. *Ibid.* 1926. LXXVII. 459, et *Jour. Pharm. Exper. Therap.* 1926. XXIX. 167.
- 463 MARSHALL E. K. Jr. — *Medicine* 1930. IX. 175.
- 464 MARSHALL E. K. Jr. et GROLLMAN A. — Determination of cardiac output in man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXV. 391.
- 465 MARSHALL E. K. Jr. et GROLLMAN A. — A method for the determination of the circulatory minute volume in man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXVI. 117-138.
- 466 MARSHALL E. K. Jr., HARROP G. A. Jr. et GROLLMAN A. — The use of nitrogen for determining the circulatory minute volume. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXVI. 99.
- 467 MARTIN C. J. — A simple and convenient form of bicycle ergometer. *Jour. of Physiol.* 1914. XLVIII. 15.
- 468 MEAKINS J. C. — The oxygen saturation of the arterial blood in tachycardia. *Heart.* 1922. IX. 185-189.
- 469 MEAKINS J. — An address on cardiac efficiency. *The Lancet* 1924. I. 835-838.
- 470 MEAKINS J. C. — The cause and significance of dyspnoea in pulmonary diseases. *British Medical Jour.* 1924. 5 avril.

- 471 MEAKINS J. C. — *Heart*. 1924. II. 299.
- 472 MEAKINS J. C., DAUTREBANDE et FETTER. — The blood gases and the circulation rate in cases of mitral, stenosis. *Heart*. 1923. X. 133.
- 473 MEAKINS J. C. et DAVIES H. W. — Observations on the gases in human arterial and venous blood. *Jour. Pathol. et Bacter.* 1920. XXIII. 451.
- 474 MEAKINS J. C. et DAVIES H. W. — A method of estimating the circulation rate in man. *Heart*. 1922. IX. 191.
- 475 MEAKINS J. C. et DAVIES H. W. — Respiratory function in disease. 1922.
- 476 MEANS J. H. — Dyspnoea. *Medicine monographs*. 1924. V. Williams et Wilkins, édit.
- 477 MEANS J. H. et NEWBURGH L. H. — Studies of the blood flow by the method. of Krogh and Lindhard. *Tr. Ass. Am. Phys.* 1915. XXX. 51.
- 478 MEANS J. H. et NEWBURGH L. H. — The blood flow in a patient with double aortic and double mitral disease. *Jour. of Pharm. et Exper. Therap.* 1915. VII. 441-448.
- 479 MEANS J. H. et NEWBURGH L. H. — The effect of coffeine upon the blood-flow in normal subjects. *Jour. of Pharm. et Exper. Therap.* 1915. VII. 449-465.
- 480 MEEK W. J. — The effects of changes in pulse rate on diastolic heart size. *Amer. Jour. of Physiol.* 1924. LXX. 385-394.
- 481 MEEK W. J. et EYSTER J. A. E. — Circulatory reactions to hemorrhage. *Amer. Jour. of Physiol.* 1920. LI. 180.
Reactions to hemorrhage. *Ibid.* 1921. LVI. I.
- 482 MEEK W. J. et EYSTER J. A. E. — The effects of plethora and variations in venous pressure on diastolic heart size and the output of the heart (dogs). *Amer. Jour. of Physiol.* 1922. LXI. 186-202.
- 483 MEEK W. J. E. et EYSTER J. A. — Cardiac size and output in man during rest and moderate exercise. *Proc. Amer. Physiol. Soc.* Dec. 1922 in *Amer. Jour. of Physiol.* 1923. LXIII. 400.
- 484 MERKLEN L. — Le rythme du cœur au cours de l'activité musculaire et notamment des exercices sportifs, recherches critiques et expérimentales. Nancy 1926.
- 485 MEYER J. (de). — De l'adaptation anatomique et fonctionnelle du cœur aux conditions pathologiques de la circulation. Rapp. au XV^e Congrès fr. de Méd. Strasbourg. 1921. 35-128.
- 486 MOBITZ W. — Verhandl. d. 38 Kongress der Deutschen gesellschaft für innere Medizin Ergebnisse von 200 Herzschlagvolumenbestimmungen beim Menschen. *Klin. Woch.* 1926. XX. 913.
Die Ermittlung des Herzschlagvolumens des Menschen durch einatmung von äthyljodid. *Ibid.* XX. 985-986.
Verhandl. d. gesellsch. f. morphol. et Physiol. (München). Herzschlagvolumen bestimmungen beim Menschen mit Äthyljodid. *Ibid.* XX. 1.158.
- 487 MOBITZ W. — Die Ermittlung des Herzschlagvolumens des Menschen durch einatmung von Äthyljodiddampf. *Zeitschr. f. Kreislauf forschung.* 1927. XIX. 480-490.
- 488 MOBITZ W. et GROSSE A. — Die Ermittlung des Herzschlagvolumens des Menschen durch Einatmung von Äthyljodidampf. *Arch. f. Exper. Pathol. et Pharm.* 1926. CXVIII. 192-210.

- 489 MOBITZ W. et HINSBERG K. Die Ermittlung des Herzschlagvolumens durch Einatmung von äthyljodidampf. *Arch. f. Expt. Pathol. et Pharm.* 1927. CXXIII. 282-289.
- 490 MOBITZ W. — Die Ermittlung des Herzschlagvolumens des Menschen durch Einatmung von Äthyljodidampf. Klinisch. Konzipierte Veränderungen des Herzens und der Gefäße und benennende Kreislaufdekompensation ohne Lungenveränderungen. *Deutsch Arch. Klin. Med.* 1927. CLVII. 359-375.
- 491 MOBITZ. — Verhandl. d. Deutsch. Pharm. Gesellsch. 1928. 138.
- 492 MOORE J. W. HAMILTON W. F. et KINSMAN J. M. — Ethyl iodide method for determining the circulation as a functionnal test of the heart. *Jour. Amer. Assoc.* 1926. LXXXVII. 817.
- 493 MOORE J. W. KINSMAN J. M. HAMILTON W. F. et SPURLING R. J. — Studies on the circulation. II. Cardiac output determinations comparison of the injection method with the direct Fick procedure. *Amer. Jour. of Physiol.* 1929. LXXXIX. 331.
- 494 MORITZ F. — Zur Frage des diastolischen Fassungsvermagens der Herzkammern. *Munch. Med. Wochenschr.* 1928. I. 21-24.
- 495 MÜLLER A. — Über schlagvolumen und Herzarbeit des Menschen. *Deutsch Arch. f. Klin. Med.* 1909. XCVI. 127 et XCVII. 193-559. *Med. Klin.* 1911. N° 1.
- 496 MURRAY C. D. et TAYLOR H. — A method for the determination of the oxygen and carbon dioxide tensions in mixed venous blood. *Proc. Physiol. Soc. in Jour. of Physiol.* 1925. LIX. p. LXVII.
- 497 NICLOUX M. — Les anesthésiques généraux. Paris 1908 et *C. R. Soc. Biol.* n° 3. 229.
- 498 NICOLAI et ZUNT. — Füllung und Entleerung des Herzens bei Ruhe und Arbeit. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1914. n° 18. 821.
- 499 NORRIS J. F. — Principales of organic chemist. New-York 1922. 157.
- 500 NOYONS A. R. — Méthode physique pour la détermination de l'acide carbon. dans l'air respiratoire. *Arch. Néerl. Physiol.* 1922. VII. 488-496.
- 501 NUSSBAUM M. — *Eflüger's Arch.* 1873. VII. 296.
- 502 O'BAIRA T. (Tohoku). — *Jour. Exper. Med.* 1925. VI. 325.
- 503 OLIVIER H. R. — Air alvéolaire et débit cardiaque. *C. R. Soc. Biol.* 1930. CV. 278.
- 504 OLIVIER H. R. et BRETEY J. — Présentation d'une valve respiratoire pour obtenir l'air alvéolaire en vue de la mesure du débit cardiaque. *R. C. Soc. Biol.* 1930. CV. 280. *Bull. Soc. Chimie Biol.* 14 avril 1931.
- 505 OLIVIER H. R. BRETEY J. et HERBAIN. — Appareil et méthode de dosage de l'iodure d'éthyle dans l'air alvéolaire, l'air expiré et l'air inspiré. *C. R. Soc. Biol.*, 23 février 1929. C. 533.
- 506 PARSONS T. R. — The reaction and carbon dioxide carrying power of blood. A mathematical treatment. *Jour. of Physiol.* 1919. LIII. 42 et 340.
- 507 PATTERSON S. W. — *Proc. Roy. Soc. London.* 1914. LXXXVIII. B. 371.

- 508 PATTERSON S. W. PIPER H. et STARLING E. H. — The regulation of the heart beat. *Jour. of Physiol.* 1914. XLVIII. 465-513.
- 509 PATTERSON S. W. et STARLING E. H. — On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *Jour. of Physiol.* 1914. XLVIII. 357-379.
- 510 PATERSON W. D. — Circulatory and respiratory changes in response to muscular exercise in man. *Jour. of Physiol.* 1928. LXVI. 323-345.
- 511 PEABODY. — Studies of acidosis and dyspnoea in renal diseases. *Arch. of intern. Medicine* 1914. XIV. 236.
- 512 PEABODY F W. — The effect of carbon dioxide in the inspired air on patients with cardiac disease. *Arch. of Intern. Medicine*, 1915. XVI. 846.
- 513 PEABODY F. W. MD. — Some factors in the production of cardiac dyspnoea. *The Jour. of the Amer. Med. Assoc.*, 1916. LXVII. 1136-1138.
— Cardiac Dyspnoea. *The Amer Jour. of the Med. Sciences*. January 1918 N° 1. 100.
- 514 PEARCE R. G. et HOOVER D. H. — Studies in the physiology of the respiration. III. — The oxygen and the carbon dioxide dead space in man. *Amer Jour. of Physiol.* 1917. XLIV. 391.
- 515 PESERICO E. — The influence of mechanical factors of the circulation upon the heart volume. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXVI. 146-156.
- 516 PETERS P. — Jr. Carbon dioxide acidosis, the cause of the cardiac dyspnoea. *The amer. Jour. Physiol.* 1917. XLIII. 113.
- 517 PETERS J. P. R. et BARR D. P. — Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnoea.
— I The low alveolar carbon dioxide of cardiac dyspnoea.
— II A note on the effective lung volume in cardiac dyspnoea. *Amer. Jour. of Physiol.* Déc. 1920. N° 2. LIV.
- 518 PETERS J. P. — II The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood in cardiac dyspnoea. *The Jour. of Physiol.* 1914. XXXIII. 301-311.
- 519 PETERSEN M. S. et GASSER H. S. — The effects of chemical products of muscular activity on the frequency and force of the heart beat. *Amer Jour. of Physiol.* 1914. XXXIII. 301-311.
- 520 PETTERSON O. — *Zeitschr. f. anal. chemic* 1886. XXV. 467.
- 521 PFLÜGER. — *Neber die Kohlensäure des Blutes*. 1864.
- 522 PFLÜGER et DOHMEN. — *Pflüger's Arch.* 1868. I. 61.
- 523 PIEDALLU P. — Contribution à l'étude et à l'interprétation des phénomènes cardio-vasculaires engendrés par l'effort. (Le cœur dans le sport). Th. de Paris 1925.
- 524 PLESCH J. — Hamodynamische Studien. *Zeitschr. f. Exper. Pathol.* 1909. VI. 380-618.
- 525 PLUMIER. — *Arch. Internat. Physiol.* 1909. VIII. I.
- 526 PORGES O. — Über die Bedeutung der Bestimmung der CO² Spannung in der Alveolarluft für die Klinik. *Klin. Wochenschr.* 1924. III. 209.
- 527 PORGES. O. LEIMDORFER A. et MARKOVICI E. — Neber die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zustandem. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 1911. LXXIII. 389.

- 528 PORGES O. LEIMDORFEL A. et MARKOVICI E. — Ueber die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. II. Mitteilung : pulmonalem Dyspnoe. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 1913. LXXVII. 447. III Ueber die Kohlensäurespannung des Blutes in der Kardinalen und Mitt : Ueber die Kohlensäurespannung bei Nierenerkrankungen Ibid. 1913. LXXVII. 464-471.
- 529 POULTON F. P. SPURREL W. R. et WARNER E. C. — A method of measuring directly the total and partial pressures of the gases in blood. *Jour. of Physiol.* 1926. LXI. 222-224.
- 530 PREVEL. — Les variations de la masse sanguine, la masse stagnante et la masse circulante. *Paris Médical*, 29 septembre 1917.
- 531 PRIESTLEY J. G. — The action of carbon dioxide on haemoglobin. *Jour. of Physiol.* 1920. LIII. p. LVIII.
- 532 PUTTER A. — Der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch des Menschen. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 1911. LXXIII. p. 342-356.
- 533 RADLOFF ELLEN M. — The oxygen pulse in athletic girls during rest and exercise. *Amer. Jour. of Physiol.* 1931. XCVI. 126-132.
- 534 RAPPORT. — La pression artérielle systolique après l'exercice avec remarques sur la capacité cardiaque. *Arch. of Intern. Medicine* 1917. 15 juin.
- 535 RECKLINGHAUSEN. — *Arch. f. exper. Pathol. et pharm.* 1906. LV. 476, 1907. LVI. I.
- 536 REDFIELD A. C. BOCK A. V. et MEAKINS J. C. — The measurement of the tension of oxygen and carbon dioxide in the blood of the pulmonary artery in man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1922. LVII. 76-81.
- 537 REHFISCH E. — Die Amplitude der Herzkontraktionen. *Arch. für Physiol.* 1908. 1-22.
- 538 REIN H. — *Z. Biol.* 1928. LXXXVII, 394.
- 539 RIML O. — Über das Verhalten des Kreislaufes bei Blutverlusten operativer Schädigung, noch Halsmarkdurchschneidung, bei der Carotisabklemmung und der Kohlensäurevergiftung. *Arch. f. Exper. Pathol. et Pharm.* 1929. CXXXIX. 240.
- 540 RINGER. — *Amer. Heart. Jour.* 1927. II. 229.
- 541 RINGER et ALTSCHULT. — Etude sur la circulation. *Amer. Heart. Jour.* fév. 1931.
- 542 RIST et WALSER. — La distension cardiaque inspiratoire et le pouls prétendu paradoxal. *Ann. de Médecine*, avril 1925.
- 543 ROBINSON G. C. — The measurement of the cardiac output in man and its variations. *Jour. of Amer. Med. Assoc.* 1926. LXXXVII. 314-317.
- 544 ROGER H. — L'anhydride carbonique. Propriétés physiologiques. Action thérapeutique. *Presse médicale*, 1917, 16 avril.
- 545 ROMBERG E. PASSLER H. BRUHNS C. et MÜLLER W. — Experimentelle Untersuchungen über die Allgemeine Pathologie des Kreislaufstörung bei akuten Infektionskrankheiten. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1899. LXIV. 652.
- 546 ROSER I. T. et WHITE H. L. — The relation of pulse pressure to stroke volume. *Amer. Jour. of Physiol.* 1926. LXXVIII. 168.

- 547 ROTHBERGER C. J. — Über eine Methode zur direkten Bestimmung der Herzarbeit im Tierexperimente. *Pflüger's Arch.* 1907. CXVIII. 353.
- 548 ROY C. S. — On the influences which modify the work of the heart. *Jour. of Physiol.* 1878. I. 452.
- 549 ROY et ADAM. — Remarks on failure of the heart from overstrain. *Brit. Med. Jour.* 15 déc. 1888.
- 550 ROY et ADAM. — Contribution to the physiology and pathology of the mammalian heart.
— *Practitioner* 1889. XLIV. 170.
— *Phil. Trans.* 1892. CLXXXIII. B. 199-298.
- 551 RUBOW V. — Untersuchungen über die Atmung bei Herzkrankheiten. Ein Beitrag zum Studium der Pathologie des kleinen Kreislaufes Deutsch *Arch. f. Klin. Med.* Leipzig 1907-1908. XCII. 255.
- 552 SANDS J. et DE GRAFF A. C. — The effects of progressive anoxemia on the heart and circulation. *Amer. Jour. of Physiol.* 1925. LXXIV. 416.
- 553 SASSA K. et MIYAZAKI H. — The influence of venous pressure upon the heart-rate *Jour. of physiol.* 1920. LIV. 203-212.
- 554 SCHALL L. — Untersuchungen über die Methodik der Messung der Kohlensäurespannung im den Lungenalveolen. *Zeitschr. f. d. gesamt. exper. Méd.* 1921. XIV. 322.
- 555 SCHAPALS F. — Das Verhalten der Blutcirculation und des Stoffwechsels beim gesunden Menschen unter dem Einfluss verschieden temperirter Bäder. *Zeitschr. f. Exper. Pathol. et Therap.* 1912. X. 222-240.
- 556 SCHNEIDER E. C. — A study of respiratory and circulatory responses to a voluntary gradual forcing of respiration. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCI. 390-398.
- 557 SCHNEIDER E. C. et RING G. C. — The influence of a moderate amount of physical training on the respiratory exchange and breathing during physical exercise. *Amer. Jour. of Physiol.* 1929. XCI. 103-114.
- 558 SCHNEIDER E. C. et SISCO D. L. — The circulation of the blood in man at high altitudes. *Amer. Jour. of Physiol.* 1914. XXXIV. 1 et 29. *Ibid* 1916. XL. 380.
- 559 SCHNEIDER E. C. et TRUESDELL D. — Physiological effect of altitude. *Physiol. Reviews.* 1921. I. 631.
- 560 SCHNEIDER E. C. et TRUESDELL D. — A study of the various circulatory conditions on the reaction to the low oxygen of rebreathing. *Amer. Jour. of Physiol.* 1921. LVI. 241.
- 561 SCHNEIDER E. C. et TRUESDELL D. — Effects on circulation and respiration of an increase in carbon dioxide content of blood in man. *Amer. Jour. of Physiol.* 1922. LXIII. 155.
- 562 SCHNEIDER E. C. et TRUESDELL D. — The circulatory responses of man to a sudden and extreme anoxemia. *Amer. Jour. of Physiol.* 1923. XLV. 379. The circulatory responses of man to anoxemia. *Ibid* 1924. LXXI. 90-105.
- 563 SCHOEN R. — Das Verhalten der Blutgase bei der Betaubung des Menschen mit Azetylen. (Zugleich ein Beitrag zur Ausübung der Narkosen betäubung). *Münch. Med. Wochenschr.* 1924. LXXI. 889.
- 564 SCHRAM P. W. — De Dynamia van hetsoogdierenhart by Aortaninsufficiëntie. Amsterdam 1915.

- 565 SCHWARTZ et SCHIMMER. — Estimation du volume-minute du cœur chez l'homme. *Zeits. f. exper. mediz.* 1929. LXIV.
- 566 SIEBECK R. — Die funktionelle Bedeutung der Atemmechanik und die Lungenventilation bei kardialer Dyspnoe. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1912. CVII. 252-267.
- 567 SIEBECK R. — Über Kardiale Dyspnoe. *Klin. Woch.* 1929. VIII. 2121.
- 568 SKELTON R. S. — On the relation of pulse pressure to the output of the heart. *Jour. of Physiol.* 1921. LV. 319.
- 569 SMETANKA F. et HAUPTFELD R. — Origine des forces qui assurent le remplissage du cœur pendant la diastole. *Soc. Biol. de Belgrade*, 30 juin 1927.
- 570 SMITH R. M. — *Transact. Coll. Physic.* VII. 133.
- 571 SOCIN C. — Experimentelle Untersuchungen über akute Herzschwäche. *Pflüger's Arch.* 1915. CLX. 132-182.
- 572 SONNE. — On the possibility of mixing the air in the lungs with foreign air, especially as it is used in Krogh and Lindhard's nitrous oxide method. *Jour. of Physiol.* 1918. LII. 75.
- 573 SONNE C. — Über die Bestimmung des Unterschiedes zwischen arterieller und venöser Kohlensäurespannung unter normalen und pathologischen Verhältnissen sowie über die Anwendung dieses Unterschiedes zur Messung von Veränderungen in der Größe des Minutenvolumens. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1918. CXXIV. 358-378.
- 574 STARLING E. H. — Linares Lecture on the Law of the Heart. London 1918.
- 575 STARLING. — Nature et traitement du shock chirurgical. *Arch. Médic. Belges* 1918. LXXI.
- 576 STARLING E. H. — Sur le mécanisme de compensation du cœur. *Presse Méd.* 1922. 29 juillet.
- 577 STARLING. — *Human Physiology* 2^e édit. 1915. Principales of human *Physiol.* 5^e édit. 1930. Philadelphie.
- 578 STARLING E. H. et VISSCHER M. B. — Régulation of energy output of the heart. *Jour. of Physiol.* 1927. LXII. 243.
- 579 STARR L. et COLLINS L. H. JR. — Observations on changes in respiration and circulation occurring coincidentally with sensations of faintness and impending syncope in normal individuals. *Jour. of Clin. Invest.* 1929. VII. 513.
- 580 STARR I. JR. et COLLINS L. H. — Estimations of the velocity and amount of blood flowing through the shorter paths of the systemic circulation. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCIII. 690.
- 581 STARR I. JR. et COLLINS L. H. JR. — Studies of cardiac output in normal men. *Amer. Journ. of Physiol.* 1931. XCVI. 228-243.
- 582 STARR I. JR. et GAMBLE C. J. — A Method for the determination of very small amounts of ethyl iodide in air, water and blood by means of its reaction with silver nitrate; experiments on the determination of circulation rate by means of ethyl iodide. *Jour. of Biol. Chem.* 1927. LXXI. 509.
- 583 STARR I. JR. et GAMBLE C. J. — An improved method for the determination of cardiac output in man by of ethyl iodide. *Amer. Jour. of Physiol.* 1928. LXXXVII. 450 et 474.

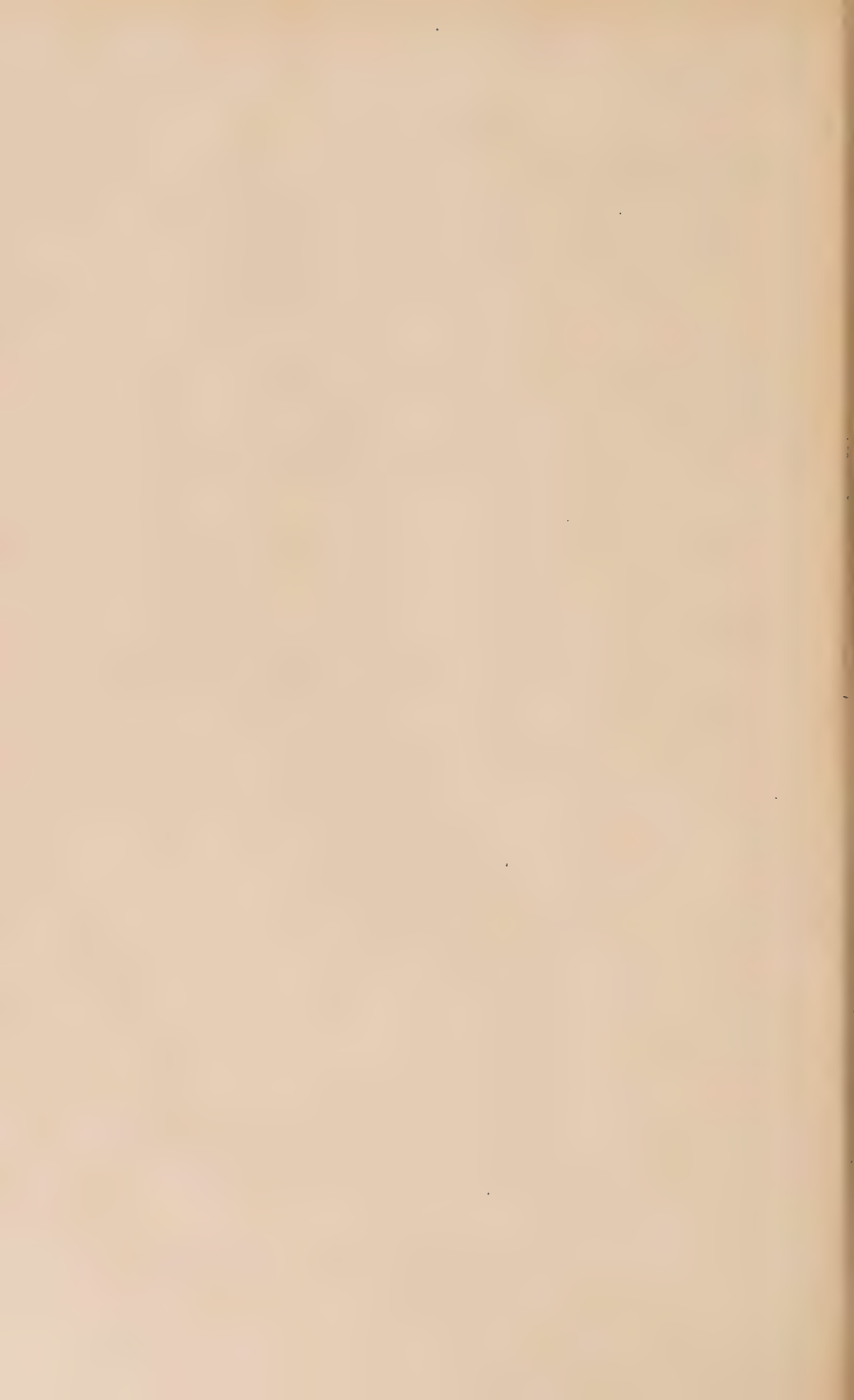
- 584 STEWART G. N. — Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. *Jour. of Physiol.* 1894. XV. 1. *Ibid* 1897. XXII. 159.
- 585 STEWART G. N. — Measurement of the blood flow in man. *Amer Jour. of Physiol.* 1911. XXII. p. XX.
- 586 STEWART G. N. — Studies on the circulation in man. III. The influence of forced breathing on the blood flow in the hands. *Amer. Jour. of Physiol.* 1911. XXVIII. 190-196.
- IV The influence of oxygen inhalation on the circulation in a case of cyanosis. *Journ. of Pharm. et Exper. Thérap.* 1911. XL. 477.
- VI Observations on the blood flow in the hands mainly in cases of anemia. *Jour. of Exper. Medic.* 1913. XVIII. 113.
- 587 STEWART G. N. et SCOTT R. W. — Studies on the circulation in man. The change produced in the blood flow (in the hands) under the influence of digitalis in cases of auricular fibrillation. *Jour. of Pharm. et Exper. Thérap.* 1915. VII. 263.
- 588 STEWART G. N. — The output of the heart in dogs. *Amer Jour. of Physiol.* 1921. LVII. 27.
- 589 STEWART G. N. — The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Amer. Jour. of Physiol.* 1921. LVIII. 20 et 278.
- 590 STEWART G. N. — Observations on the blood gases in auricular fibrillation and after restoration of the normal mechanism. *Arch. Int. Med.* (Chicago) cité par Lundsgaard et Van Slyke in « Cyanosis ».
- 591 STEWART H. J. GRAWFORD J. H. et HASTINGS A. B. — The effect of tachycardia on the blood flow in dogs.
— I. The effect of rapid irregular rythms as seen in auricular fibrillation. *Jour. Clin. Invest.* 1927. III. 435.
II. The effect of rapid regular rythm. *Ibid.* III. 349.
- 592 STEWART H. J. et GILCHRIST. — Studies on the effect of cardiac irregularity on the circulation. II. The estimation of cardiac output in dogs subject to artificial auricular fibrillation. *Jour. Clin. Investig.* 1928. V. 335.
- 593 STOLNIKOW. — *Arch. f. Anat. et Physiol.* 1886. I.
- 594 STONE W. J. — The differentiation of cerebral and cardiac types of hypertertial tension in vascular disease. *Arch. of int. Med.* 1915. XVI. 775.
- 595 STRASBURGER. — J. Ueber Bludruck, gefasstonus und Herzarbeit bei Wasserbadern vershiedener Temperatur und bei kohlensaure haltigen Solbadern. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1905. LXXXII. 459. *Ibid.* 1904. LIV. 373.
- 596 STRASBURGER J. — Ueber den Einfluss der Aortenlastizität auf das Verhalten zwischen Pulsdruck und Schalgvolumen des Herzens. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* XCI. 378.
- 597 STRAUB H. — The Diastolie filling of the mammalian heart. *Jour. of Physiol.* 1910. XL. 378.
- 598 STRAUB H. — Der Druckablauf in den Herzhohlen. *Pflüger's Arch.* 1911. CXLIH. 69.
— Dynamik des Säugetierherzens. I. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1914. CXV. 531.
— II. Dynamik des rechten Herzens. *Ibid.* 1914. CXVI. 409.

- 599 STRAUB H. — Das Arbeitsdiagramm des Säugetierherzens. *Pflüger's Arch.* 1917. CLXIX. 564-594.
- 600 STROHDA A. BINET L. et FOURNIER B. — Réponse de la rate à la dépression barométrique. Sur la polyglobulie des altitudes. Juin 1927. *Soc. de Biol.* XCVII. 148.
- 601 STRUGHOLD H. — A cinematographic study of systolic and diastolic heart size with special reference to the effects of anoxemia. *Amer. Jour. of Physiol.* 1930. XCIV. 641-655.
- 602 TAKEVCHI K. — The relation between the size of the heart and the oxygen contents of the arterial blood. *Jour. of Physiol.* 1925. LX. 208.
- 603 TAPPAN V. et TORREY E. H. — Studies on the cardiac output of the dog. III. Influence of pulse rate on minute volume under anesthesia. *Amer. Jour. of Physiol.* 1926. LXXVIII. 376-383.
- 604 THOMPSON W. O. THOMPSON P. K. et DAILEY M. E. — The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *Jour. Clin. Invest.* 1928. V. 573.
- 605 TIGERSTEDT C. — Zur Kenntris der Einwirkung von Digitalis und Sirophantus auf den Kreislauf. *Skand. Arch. Physiol.* XX. 115-125.
— Zur Kenntnis des Kreislaufes bei vermehrter Blutmenge. *Ibid.* XX. 197-226.
- 606 TIGERSTEDT C. — Zur Kenntnis der von dem linken Herzen herausgetriebenen Blutmenge in ihrer Abhängigkeit von verschiedenen Variablen. *Skand. Arch. Physiol.* 1909. XXII. 115-191.
- 607 TIGERSTEDT C. — Über die Einwirkung von Badern auf den Kreislauf. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1918. XXXVI. 322.
- 608 *Skand.* — *Arch. f. Physiol.* 1918. XXXVIII. II.
- 609 Zur Kenntniss des Einwirkung der Temperatur auf des Minutenvolumen des Herzens. *Arch. Néerl. de Physiol.* 1922. VII. 92-98.
- 610 TIGERSTEDT C. — Der Blutdruck des Menschen bei psychischer. Exzitation. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1926. XLVIII. 138-147.
- 611 TIGERSTEDT C. et AIRILA Y. — Zur Kenntnis des Druckverlaufes in der linken Herzkammer and der Aorta beim Kaninchen.
I. *Skand. Arch. Physiol.* 1913. XXVIII. 37-64.
II. *Ibid.* 1913 XXIX. 234.
- 612 TIGERSTEDT C. et AIRILA Y. — Über die Einwirkung des Pituitrins auf de durch die Aorta stromende Blutmenge. *Skand. Arch. Physiol.* 1913. XXX. 302-309.
- 613 TIGERSTEDT C. et AIRILA Y. — Zur Kenntnis des Wirkung von Uzara auf den Kreislauf des Kaninchens. *Skand. Arch. Physiol.* 1916. XXXIII. 54-58.
- 614 TIGERSTEDT R. Studies über die Blutvertheilung im korper. *Skand. Arch. Physiol.* 1891. III. 145-244.
- 615 TIGERSTEDT R. Lehrbuch d. Kreislaufes. Leipzig. 1893.
- 616 TIGERSTEDT R. — *Ergebnisse der Physiologie.* 1903. II. 560-565.
617. TIGERSTEDT R. — Die Geschwindigkeit des Blutes, in den Arterien. *Ergebn. d. Physiol.* 1905. IV. 481-516.
— Der Arteriel Blutdruck. *Ibid.* 1907. VI. 265.

- 618 TIGERSTEDT R. — Neue Untersuchungen die von dem linken Herzen herausgetriebene Blutmenge. *Skand. Arch. Physiol.* 1907. XIX. 45.
- 619 TIGERSTEDT R. — Handb. d. Physiol. Methodik. Leipzig. 1911. Band I Abt. 3. 82.
- 620 TIGERSTEDT R. — Die Physiologie des Kreislaufes 1921.
- 621 TIGERSTEDT R. et RYOMA H. — Die Veränderungen des Blutdruckes nach dem Vagusstillstand. *Skand. Arch. Physiol.* 1919. XXXVIII. 11-48.
- 622 TREDELENBURG P. — Über die Adrenalin-konzentration im Säugetierblut. *Arch. f. Exper. Pathol. et Pharm.* 1915. LXXIX. 154.
- 623 TREDELENBURG W. — Zur methodik der gewinnung von Alveolarluft. *Zeitschr. f. d. gesamt. exper. Med.* 1921. XIV. 311.
- 624 TURNER A. H. — The circulatory minute volume of healthy young Women in reclining, sitting and standing positions. *Amer. Jour. of Physiol.* 1927. LXXX. 601.
- 625 UYENO K. et DOI Y. — Studies on the respiration and circulation in the cat. II. The oxygen in the venous blood. *Jour. of Physiol.* 1922. LVII. 14.
III. The effect of rise of body temperature. *Ibid.* 1923. LVII. 203.
- 626 VAN SLYKE. — The carbon dioxide carriers of the blood. *Physiol. Reviews* 1921. I. 14 à 175.
- 627 VAN SLYKE. — The determination of chlorides in blood and tissues. *Jour. Biol. Chem.* 1924. LVIII. 523-529.
- 628 VAN SLYKE D. D. et STADIE W. G. — The determination of the gases of the blood.
- 629 VAN SLYKE D. D. et SANDROY J. — *Jour. Biol. Chem.* 1928. LXXVIII. 801.
VAN SLYKE D. D., SANDROY, HASTINGS A. B. et NEILL J. M. — *Ibid.* LXXVIII. 765.
- 630 VAQUEZ. — Epreuves fonctionnelles du cœur in: Rapport sur l'insuffisance cardiaque. *Congr. de Londres.* 1913. 159.
- 631 VAQUEZ. — Les causes de l'insuffisance cardiaque. *Arch. Mal. du Cœur.* Oct. 1915. 317.
- 632 VÉRUT. — Energie cardiaque et tension artérielle. Paris 1915.
- 633 VIERORDT K. — Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. Frankfurt 1858.
- 634 VILLARET M., SAINT-GIRONS F. et JUSTIN-BESANCON L. — La pression veineuse périphérique. Paris. Masson 1930.
- 635 VOLKMANS A. W. — Die Hämodynamik nach Versuchen. Leipzig 1850. 181-232.
- 636 VON DEN VELDEN R. — Versuche über die Saugwirkung des Herzens. *Zeitschr. f. exp. Pathol. et Ther.* 1906. III. 432-445.
- 637 WEISS R. — Neber die Mehrleistung des Herzens während der Schwangerschaft. *Klin. Wochenschr.* 1924. III. 106.
- 638 WEISS R. — Physiological papers dedicated to Prof. A. Krogh Copenhagen 1925. 284.

- 639 WEISS R. — Über die Durchblutung der Kollapslung beim experimentellen Pneumothorax. *Zetschr. f. d. ges. Exper. Med.* 1926. LIII. 138-88.
- 640 WEISS R. et LÖWBEER. — Untersuchungen über einen Fall von kongenitalem Herzvitium. II. Gasanalytische Untersuchungen. *Wien. Arch. f. klin. Med.* 1923. VII. 381.
- 641 WEISS R. — *Klin. Wochenschr.* 1924. III. 106.
- 642 WEISS R. — *Physiol. Papers* dedicated to Prof. A. Krogh. Copenhagen. 1926. 284.
- 643 WEISS R. — *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* 1926. LIII. 138.
- 644 WEISS R. — Über die Bestimmung des Herzminuten volumens beim Menschen (Zur Kritik des Methoden). *Klin. Wochenschr.* 1927. N° 21. 1.004.
- 645 WHITE H. L. — Circulatory responses to exercise in man and their bearing on the question of diastolic heart tone. *Amer. Jour. Physiol.* 1924. LXIX. 411-431.
- 646 WHITEHORN J. C. — Simplified method for the determination of chlorides in blood or plasma. *Jour. Biol. Chem.* 1921. XLV. 449.
- 647 WHITTEN. — Comparaison entre l'apport sanguin du ventricule droit et du ventricule gauche chez l'enfant. *Arch. of Int. Med.* Janv. 1930.
- 648 WIGGERS C. J. — Observations on the « effective » power in the right and left auricles. *Amer. Jour. of Physiol.* 1914. XXXIII. 13. — The contour of the intraventricular and the pulmonary arterial pressure curves by two new optically recording manometers. *Ibid.* II.
- 649 WIGGERS C. J. — *Arch. Int. Med.* 1910. VI. 281.
The regulation of the pulmonary circulation. *Physiol. Review.* 1921. I. 239-268.
Arch. Int. Med. 1921. XXVII. 475.
- 650 WIGGERS C. J. — Circulation in health and disease. 2^e édit. 1923.
- 651 WIGGERS C. J. et KATZ L. N. — The specific influence of the accelerator nerves on the duration of ventricular systole. *Amer. Jour. of Physiol.* 1920. LIII. 49-64.
- 652 WIGGERS C. J. et KATZ L. N. — The contour of the ventricular volume curves under different conditions. *Amer. Jour. of Physiol.* 1922. LVIII. 439.
- 653 WHITE H. L. — Circulatory responses to exercise in man and their bearing on the question of diastolic heart tone. *Amer. Jour. of Physiol.* 1924. LXIX. 410-431.
- 654 WILLIAM Mc J. A. et MELVIN G. S. — Optimal rythm in the mammalian heart and the action of the cardiac nerves. *Brit. Med. Jour.* 24 sept. 1927.
- 655 WILSON C. P., COBB, PILCHER et HARRISON F. R. — The effects of drugs on cardiac output. VI. The effect of nephedrine on the minute cardiac output normal dogs. *Arch. of Intern. Med.* Mai 1928.
- 656 WOLFBERG S. — *Pflüger's Arch.* 1871. IV. 465.
- 657 WRIGHT S. et KREMER M. — The partition coeffic. of ethyl iodide and its destruction by the tissues. *Proc. Physiol. Soc. in Jour. of Physiol.* 1927. LXIII. p. X.

- 658 WRIGHT W. et KREMER M. — Studies on the circulation rate in man. I. Critical examination of ethyl iodide method. *Jour. of Physiol.* 1927. IXIV. 107.
- 659 WYBAW. — Les théories nouvelles relatives à la circulation du sang dans les vaisseaux. *Arch. Mal. du cœur.* 1917. N° 3. 106.
- 660 YAMADA M. — Mitteilungen d. Méd. Fakultät der k. Univ. zu Tokio. 1916. XVI. 527.
- 661 ZONDEK H. — Unökonomische Art der Herzarbeit. *Deutsch. Med. Woch.* 1929. N° 9. 345.
- 662 ZONDEK H. et BANSI H. W. — Präbasedow. *Klin. Woch.* 1929. VIII. N° 37.
- 663 ZUNTZ N. — Physiologie der Blütgasé und des respiratorischen gaswechsels. Im: Hermann L. « Handbüch der Physiologie ». Leipzig 1882. IV. Partie 2, 42.
- 664 ZUNTZ. — Eine neue Méthode zur Messung der circulirenden Blutmenge und der Arbeit des Herzens. *Pflüger's Arch.* Bd. 55, S 520, 1894. — *Deutsch Med. Woch.* 1892. 109.
- 665 ZUNTZ N. — Leistungsfähigkeit und Sauerstoffbedarf bei maximaler Arbeit. *Med. Klin.* 1911. VII. 21-23.
- 666 ZUNTZ N. — Gibt es einen nennenswerten intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1912. LXXIV. 347-351.
- 667 ZUNTZ et HAGEMANN — Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. *Landwirthschaftl. Jahrbücher.* 1898. Bd. XXVII. Suppl. III. 371.
- 668 ZUNTZ et PLESCH. — Methode zur Bestimmung der circulirenden Blutmenge beim lebenden Thiére. *Biochem. Zeitschr.* 1908. XI. 47.
- 669 ZUNT et SCHUMBÉRG. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1896. 550.



Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris

